

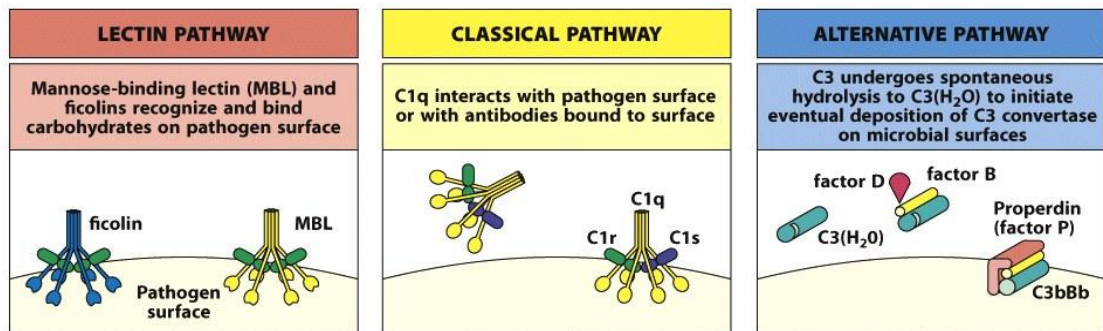
# Immunologi

---

1. Immunologi kort fortalt .....	2
Inflammation .....	2
Effektor mekanisme i AI .....	4
2. Det første forsvar af det innate immunforsvar .....	4
Komplementsystemet .....	5
3. Det inducerede respons af det innate immunforsvar .....	6
Toll-like receptorer (TLR) .....	6
NOD-like receptorer (NLR) .....	7
RIG-I-like helikaser .....	7
Induceret innate respons overfor infektion .....	8
Interferoner .....	9
4. Antigengenkendelse af B- og T-cellereceptor .....	10
5. Dannelsen af antigenreceptorer på lymfocytter .....	11
Strukturel variation i immunoglobulin konstante region .....	13
Yderligere differentiering af antistof .....	13
6. Antigen processering og præsentering til T-celler .....	13
7. Signalering gennem receptorer – cytokin signaler .....	15
Interferon hæfte .....	15
OVERBLIK .....	16
8. Lymfocyt udvikling og overlevelse .....	17
B-celleudvikling i knoglemarven .....	17
T-celleudvikling i thymus .....	18
9. T-celle medieret immunitet .....	19
Dendritmodning .....	19
Priming - aktivering af T-celle .....	19
10. Det humorale immunrespons .....	21
Thymus afhængig respons .....	21
Thymus uafhængig respons .....	22
Immunoglobulinklasser og funktion .....	22
11. Dynamikken af det adaptive immunforsvar .....	23

## Komplementsystemet

- En samling opløselige proteiner (30 forsk.) i blod og andre kropsvæsker, produceret i leveren.
- Forstærker opsonisationen af bakterier med antistof. Men giver også beskyttelse tidligt i en infektion, uden antistof tilstede.
- Hvis der ingen infektion er, cirkulerer proteinerne i en inaktiv form. Proteaserne i komplement-systemet syntetiseres som inaktive pro-enzym (zymogen), der aktiveres ved proteolytisk kløvning typisk af et andet komplementprotein.
- Komplement systemet startes af at proteiner der virker som PRRs genkender PAMPs på extracellulær patogen. Dette medfører en aktivering af det første zymogen og kaskaden er sat i gang – kaskaden gør at responset er hurtigt og forstærkes for hvert trin.
- Komplement aktiverer overordnet ved at danne en **C3 convertase**, der kløver C3 til C3a og C3b. Store mængder C3b (1000:convertase) binder til celleoverfladen vha. thioesterbindinger, som nu kan genkendes af fagocytter. C3a starter et lokalt inflammatorisk respons.
- Der findes tre forskellige komplement aktiveringspathway:
  - **Lectin:** genkendelse af PAMPs vha. MBL eller ficolin. MASP-2 en del af MBL og ficolin kløver C4 og C2 og får dannet en C3 convertase kaldet C4b2a bundet til celleoverfladen (Fig.2.16).
  - **Klassisk:** minder meget om lectin, genkendelse af PAMPs eller antistof vha. C1 (C1q, C1r og C1s). C1r og C1s kløver, ligesom MASP-2, C4 og C2 og får dannet samme C3 convertase. Den klassiske vej fungerer både i II (C1 bundet til overfladen) og IA (C1 bundet til antistof).
  - **Alternativ:** C3 convertase dannes ud fra C3b og Bb (del af faktor B). Convertasen (C3bBb) dannes altså ud fra C3b dannet i én af de andre pathways og på den måde forstærker den alternative pathway de andre to og den overordnede produktionen af C3b øges gradvist. Men den C3bBb er kort livet og skal stabiliseres af **properdin** (faktor P), der genkender PAMPs på overfladen.



- For alle pathways glæder der at C5 convertase nu dannes ud fra C3 convertase bundet til Bb. C5 kløves til C5a og C5b. C5a forstærker fagocytosen af patogen bundet til fagocyt via C3b. Derudover kan C5a, ligesom C3a, starte et **inflammatorisk respons**.
- komplement komponenter genkendes af CRs (complement receptors) på fagocytter.

**MAC** (Membran-attack complex) er poredannelse der medfører celledød, da protongradienten på tværs af membranen forsvinder – C5b og C6-C9 indgår heri. Det er kun vigtigt for udryddelsen af ganske få patogener!

## 4. Antigengenkendelse af B- og T-cellereceptor

- **Antistof:** det lette konstante domæne ( $C_L$ ) og variable domæne ( $V_L$ ) er hver især opbygget af  $\beta$ -strands sat sammen med disulfidbindinger til en  **$\beta$ -tønde struktur**. De **hypervariable regioner** (HV1-3/CDR1-3) der binder til antigen findes i loops mellem  $\beta$ -strands i  $V_H$  og  $V_L$ . Der findes flere forskellige **antistofisotyper** – de adskiller sig fra hinanden i deres Fc fragment (effektordelen).
- **TCR** er en  $\beta:\alpha$  heterodimer der minder meget om Fab fragmentet i antistof. Den store forskel er at TCR både binder specifikt til **antigen og MHC**, det kan ikke udskilles og består kun af ét antigenbindende site.
- **MHC molekyler** kan være meget forskellige (polymorf) og den største forskel finder man i peptidbindingskløften – da det er her antigenpeptidet bindes.
  - **MHC I** adskiller sig fra MHC II ved at være mere lukket i enderne af kløften. Det skyldes at peptidet (8-10 aa) bindes til kløften både i C- og N-terminalen. Udtrykkes på stort set alle celler med kerne – da de alle kan inficeres med virus.
  - **MHC II** binder peptider på mindst 13 aa og interaktionerne er langs hele kløften. Udtrykkes kun på professionelle immunceller.
  - De ikke-peptidbindende domæner er bygget op af  **$\beta$ -tønde struktur**
  - MHC binder hovedsageligt til generelle dele af peptidet som backbone, hydrofobe-, hydrofile sidekæder, N- og C-terminal.

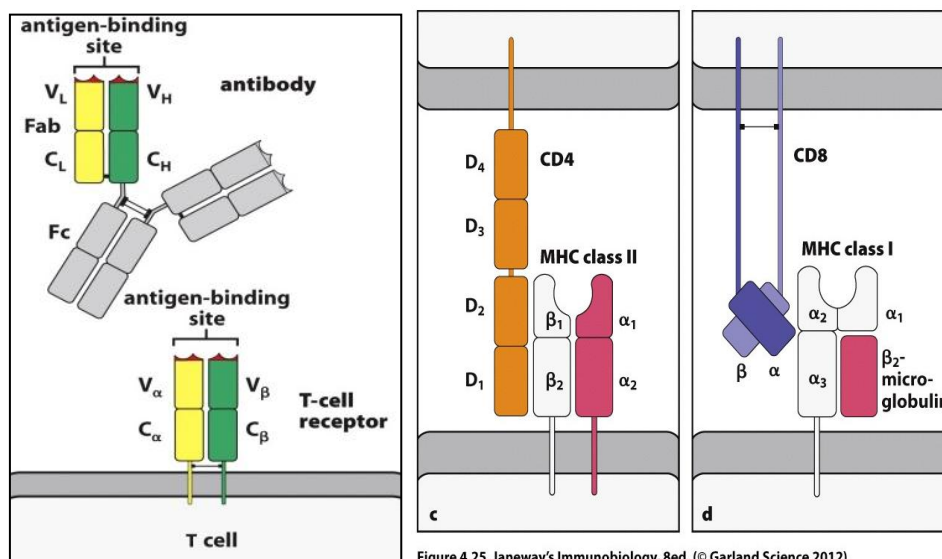


Figure 4.25 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

- **Anchor residues** på peptidet, bestemmer hvilket specifikt MHC molekyle den binder til.
- Ved binding mellem MHC:peptid og TCR sker der **induced fit** især i **CDR3** loops der binder til anchor residues i midten af peptidet.
- **Co-receptorerne CD4** (hjælper) og **CD8** (cytotoxic) er nødvendige for at få et effektivt respons overfor antigen – gør dem 100x mere sensitive overfor antigen.

- **Allelerne** adskiller sig især fra hinanden i peptidbindingskløften
- I **MHC genet** kodes der både for MHC molekylet og proteiner der indgår i antigen processering og præsentering (fx, TAP, HLA-DM)
- **MHC restriktion:** en T celle med TCR specifikt for et peptid bundet til en MHC<sup>a</sup> allel, vil ikke kunne genkende det samme peptid bundet til en MHC<sup>b</sup> allel.
- **Alloreaktivitet:** T celler reagerer på ikke-selv MHC (transplantation). Positiv selektion af T-celler der binder svagt til selv MHC udtrykt i thymus.
- **Superantigen** kan binde til både MHC og TCR og stimulere produktion af cytokin

## 7. Signalering gennem receptorer – cytokin signalering

- **JAK-STAT pathway:** Mange **cytokiner** dannet af aktiverede T-celler (hematopoietin familien) og interferoner binder til cytokin receptorer der er en heterodimer bestående af to kæder – hver kæde er bundet til **JAK** (en tyrosin kinase).
  - Når et cytokin binder receptoren, sker der en **dimerisering** af de to kæder og de to JAKs føres sammen.
  - **JAK aktiveres** og fosforylerer de to kæder.
  - **STAT** (en transkription faktor) binder til kæderne.
  - De to **STAT fosforyleres** også af JAKs og dimeriserer til en homodimer.
  - STAT homodimer vandrer ind til cellekernen, hvor den **stimulerer gentranskription**.
- Der findes 7 forskellige STATs der har hver deres specificitet (fx STAT1 og STAT 4 →T<sub>H</sub>1 udvikling)

## Inteferon hæfte

### Type I IFN (α/β) systemet:

- IFN produktion
  - Virus PAMPs genkendes af PRRs: **RIG-1** og **MDA-5** i cytoplasmaet og **TLR** i endosomerne. RIG-1 genkender (-)RNA virus og MDA-5 (+)RNA virus.
  - I alle tilfælde forbindes receptor via adaptorprotein til **IRF-3** (inteferon regulerings faktor).
  - **IRF-3 fosforyleres** og former en IRF-3 homodimer
  - Homodimeren vandrer ind i cellekernen og **initierer IFN transkription**.
- IFN virkning
  - Type I IFN binder receptorer og signalerer via **JAK-STAT pathway**
  - STAT aktiverer udtrykkelsen af over 300 forskellige gener (ISGs – inteferon stimulerede gener), heriblandt nogle med **antiviral aktivitet**.
  - **IRF-7** samarbejder med IRF-3 om opregulering af IFN produktion (positiv feedback loop)

### Patogene virus kan undvige systemet på flere måder:

- IFN produktion: inhiberet receptor, adaptorprotein eller IRF-3. Nogle virus har desuden specialiseret sig i at gemme og replikere sig i skjulte cellulære dele (fx SARS)
- IFN virkning: opløselige IFN bindings proteiner (viroreceptor) der neutraliserer udskilt IFN. Inhibere JAK-STAT pathway eller amplificeringen (IRF-7)
- Ekstrem høj væksthastighed
- Da inteferon respons er en **kaskade af mange reaktioner**, fører en inhibering et sted til inhibering af resten af processen.