

KOMPENDIE – IBI K2

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna 20 kr eller det som du tycker att just detta dokument är värt för dig

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K2 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K2are. Under vår K2 skrev vi ihop en drös kompendier (7 stycken) som baseras mer eller mindre enbart på föreläsningarna vi haft. För oss har det räckt men vi vill påpeka att vi inte kan garantera att allt är korrekt eller att det är heltäckande. Vi har haft superstor hjälp av Lova Widman och Felix Lindell Öhmans kompendie som vi länkar och hoppas nu att även våra anteckningar kan komma någon till pass. Lova och Felix har dessutom skrivit ihop "K2s 10 budord" som är värda att läsa.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T2 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

Lova och Felix's drive:

<https://drive.google.com/drive/folders/19XawJnpYFEgAqiy9e8QfD0eK5jg792ZW>

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

HEMATOPOESEN	5
DET HEMATOPOETISKA TRÄDET	6
VART SKER HEMATOPOESEN?	6
CYTOKINER	7
<i>Cytokiners effekt</i>	7
<i>Kolonistimulerande faktor (CSF)</i>	8
SJUKDOMAR OCH BLODCELLER	8
ERYTROPOESEN – BILDANDET AV RÖDA BLODKROPPAR (CELDDIFFERENTIERINGEN)	9
<i>Vart sker erytropoesen?</i>	9
<i>Erytropoetin (EPO)</i>	10
<i>Proliferationsstyrning</i>	10
VITAMIN B12S UPPTAG	11
FOLAT	11
BILDNING AV MEGAKAROCYTER	12
<i>Differentiering</i>	12
<i>Endomitos</i>	12
<i>Fragmentering</i>	12
BILDNING AV GRANULOCYTER	12
BILDNING AV MAKROFAGER	13
BILDNING AV LYMFOCYTER OCH NK-CELLER	13
LYMFSYSTEMET	14
HUDEN	14
UPPBYGGNAD	14
<i>Anatomiska skillnader i hudtjocklek</i>	15
<i>Hår</i>	15
<i>Naglar</i>	16
ARTERIELL FÖRSÖRJNING	16
PROLIFERATION & DIFFERENTIERING	16
HUDENS NYCKELCELLER	17
<i>Keratinocyt</i>	17
<i>Melanocyt</i>	17
<i>Langerhansceller</i>	18
<i>Merkelceller</i>	18
HUDENS NYCKELPROTEINER	19
<i>Desmosomer</i>	19
<i>Intercellulära junctions</i>	19
<i>Dermo-epidermal junction</i>	20
<i>Integriner</i>	20
<i>Lamellära kroppar</i>	20
<i>Keratohyalingranula</i>	20
<i>Cornified envelope</i>	20
KÖRTLAR OCH TEMPERATURREGLERING	20
<i>Apocrina svettkörtlar</i>	21
<i>Eccrina svettkörtlar</i>	21
<i>Talgkörtlar</i>	21
HUDENS FUNKTIONER	21

<i>Filaggrin</i>	22
<i>Inflammasom</i>	22
<i>Normalflora</i>	22
<i>Huden, en del av det medfödda immunförsvaret</i>	22
<i>Viktiga cytokiner i huden</i>	23
<i>Hudens funktion i det adaptiva immunförsvaret</i>	23
MEDFÖTT IMMUNFÖRSVAR	24
CELLULÄR IMMUNITET	25
<i>Neutrofiler</i>	25
<i>Monocyter</i>	25
<i>Makrofager</i>	25
<i>Mastceller</i>	26
<i>Kemotaxi</i>	26
<i>Extravasation</i>	26
<i>fagocytos</i>	27
<i>Opsonering</i>	28
<i>Pattern recognition receptors (PRR)</i>	28
<i>Cytokiner</i>	29
HUMORAL IMMUNITET	30
<i>Komplementaktivering</i>	30
<i>Antimikrobiella peptider (AMP)</i>	31
ADAPTIVT IMMUNFÖRSVAR	32
ANTIGENPRESENTERNADE CELLER (APC)	32
DENDRITCELLER	32
<i>Olika typer</i>	32
<i>MOGnad</i>	32
ANTIGENUPPTAG	33
<i>Endocytos hos APC</i>	34
ANTIGENPROCESSING	34
<i>Interaktion DC och T-cell</i>	34
<i>MHC klass I</i>	35
<i>MHC klass II</i>	35
<i>Kors-presentation</i>	36
<i>Genetisk variation hos MHC</i>	36
NK-CELLER	37
B-CELLER	38
ANTIKROPP	39
<i>ANTIKROPPARs funktioner</i>	39
<i>Isotyper</i>	40
<i>Primärt och sekundärt antikroppssvar</i>	41
<i>Antikroppens igenkänningsförmåga</i>	41
UTVECKLING AV B-CELLEN	42
B-CELLSAKTIVERING (T-CELLSBEROENDE)	43
<i>Hur sker immunrespons och hur skapas ett immunologisk minne?</i>	46
T-CELLER	46
UTVECKLING AV T-CELLER	47
AKTIVERING AV T-CELLER	48
<i>Antigenpresentation</i>	48

<i>Igenkänningsförmåga – TCR</i>	49
T-CELLERS FUNKTION.....	49
<i>T-hjälparceller</i>	50
DET IMMUNOLOGISKA MINNET.....	52
<i>Homeostas efter infektion</i>	52
IMMUNOLOGISK TOLERANS, B OCH T-CELLER	52
SLEMHINNANS FÖRSVAR	53
TARMFLORAN.....	54
ICKE ADAPTIVA IMMUNFUNKTIONER	54
<i>Antimikrobiella peptider</i>	54
<i>LEukocyter</i>	54
<i>Humorala systemet</i>	55
ADAPTIVA IMMUNFUNKTIONER	55
<i>MALT</i>	55
<i>Immunoglobulin A</i>	58
<i>Regulatoriska T-celler</i>	58
<i>SKilja vän från fiende</i>	59
<i>Immunitet via placenta & bröstmjolk</i>	59
<i>Oral tolerans</i>	59
CYTOKINER	60
<i>Signalering</i>	60
<i>Cytokiners effekter</i>	60
<i>Kemokiner</i>	61
MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET.....	62
ADAPTIVA IMMUNFÖRSVARET	63
VACCINATION	63
PASSIV IMMUNISERING	63
AKTIV IMMUNISERING	64
<i>Immunologiskt minne</i>	64
<i>Thresh-hold hypotes</i>	65
<i>Flockimmunitet</i>	65
<i>Adjuvans</i>	65
TYPEN AV VACCIN.....	66
<i>Administration</i>	67
<i>Svenska Barnvaccinationsprogrammet</i>	67
<i>Utrotade sjukdomar</i>	67
HISTOLOGI	68
THYMUS	68
TONSILL	68
LYMFKNUTA	69
MJÄLTE	70
BLOD	70
HUDEN	71
MIKROORGANISMER	72
VAD KÄNNETECKNAR LIV?	72

VAD ÄR EN MIKROORGANISM?	72
<i>Morfologi</i>	73
<i>Typer av mikroorganismer</i>	73
<i>Övriga livsformer</i>	74
<i>Fylogenetiska trädet</i>	74
<i>Taxonomi</i>	75
<i>Mikrobiell energiutvinning</i>	75
<i>Samspel mellan mikroorganismer och omvärlden</i>	75
<i>Kolets och Kvävetkretslopp</i>	76
<i>Interaktion mellan populationer av mikroorganismer</i>	77
<i>Mikroorganismens betydelse för människan</i>	77
BAKTERIER	78
<i>cellmembranet</i>	78
<i>Cellvägg</i>	78
<i>Cellkomponenter</i>	80
<i>Endosporer</i>	81
<i>Mikrobiell tillväxt</i>	81
<i>Bakteriegenetik</i>	82
VIRUS	83
STRUKTUR	83
<i>Virala Enzymer</i>	84
<i>Virulensfaktor</i>	85
<i>zoonoser</i>	85
<i>BAkterier Vs. Virus</i>	86
VIRUS REPLIKATIONSFÖRMÅGA	86
<i>mRNA-syntes</i>	87
<i>Smittsamhet</i>	88
VIRUSFAMILJER K2	88
<i>Retrovirus</i>	88
<i>Orthomyxovirus - RNA-virus</i>	89
<i>Herpesvirus - DNA-virus</i>	90
<i>Övrigt om virus</i>	90
MIKROBIOLOGILABB	91
DE TRE OLIKA KOCKERNA	91
GRAMFÄRGNINGEN	91
ENDOSPORER	92
KONJUGATION	92
BIOTYPNING	93

Alla typer av blodceller är livsviktiga för kroppen och behöver ständigt nybildas, då dessa celler inte lever för evigt. Varje dag produceras omkring 10^{11} nya blodceller, vilka utgör olika stor andel av kroppens totala mängd blodceller. Hematopoesen avser utvecklingen av blodceller, vilket inkluderar nybildning av:

- » **Erytrocyter**, vilka transporterar syre och lever i 120 dagar
- » **Trombocyter**, vilka stoppar blödning och lever i 5–9 dagar
- » **Monocyter & granulocyter**, vilka utgör det medfödda och ospecifika immunförsvaret. Granulocyterna lever i 2-5 dagar, medan en utvecklad monocytt (makrofag) kan leva under lång tid.
- » **Lymfocyter**, vilka utgör det adaptiva och specifika immunförsvaret. Dessa celler kan, liksom makrofagerna också leva under lång tid.

= 10^6 Liters

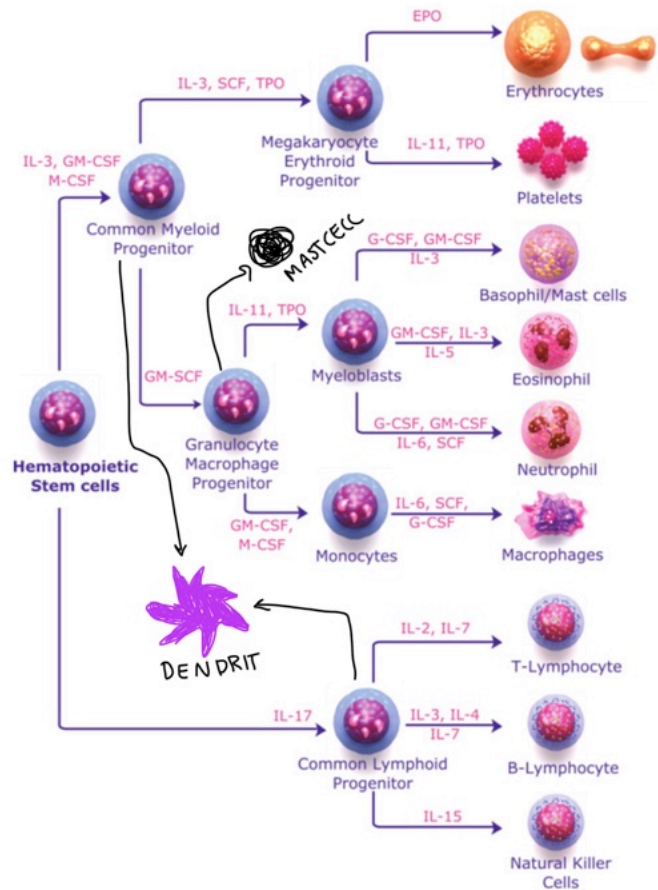
TABLE 2-4 Normal adult blood cell counts

Cell type	Cells/mm ³	Total leukocytes (%)
Red blood cells	$5.0 \times 10^6 = 2.5 \times 10^{13}$ in an adult	
Platelets	2.5×10^5	
Leukocytes	$7.3 \times 10^3 = 3.65 \times 10^{10}$ in an adult	
Neutrophil	$3.7-5.1 \times 10^3$	50-70
Lymphocyte	$1.5-3.0 \times 10^3$	20-40
Monocyte	$1-4.4 \times 10^2$	1-6
Eosinophil	$1-2.2 \times 10^2$	1-3
Basophil	$<1.3 \times 10^2$	<1

DET HEMATOPOETISKA TRÄDET

Överst i det hierarkiska trädets topp hittar vi den **hematopoetiska stamcellen (HSC)**. Denna cell kännetecknas på så vis att den är multipotent, kan upprätthålla stamcellspoolen i benmärgen genom self-renewal, delar sig långsamt och sällan. Anledningen till detta är för att minimera risken för mutationer, vilka skulle komma att påverka samtliga efterkommande celler. Nästkommande cell i hierarkin är den **multipotenta progenitorn (MPP)**, vilken liksom HSC också är multipotent. Dessa två skiljer sig dock åt då MPP är kortlivad samt kan dela sig många gånger under kort tid. **Hela stamträdet bygger på att progenitorcellerna ska proliferera i högt tempo.**

Efter MPP delas trädet upp i två linjer, den myeloida och den lymfoida linjen, där respektive linje först har en **gemensam progenitorcell (CMP & CLP)**. På den myeloida linjen kommer den första progenitorcellen följas av ytterligare progenitorceller, vilka då har differentierats ytterligare. Genom den lymfoida linjen fås T-celler, B-celler, NK-celler, dendriter och innate lymfocyter. Genom myeloida stamcellen utvecklas två huvudstammar: MEP (megakaryocyt-erytroid-progenitor) samt GMP (granulocyt-makrofag-progenitor).



VART SKER HEMATOPOESEN?

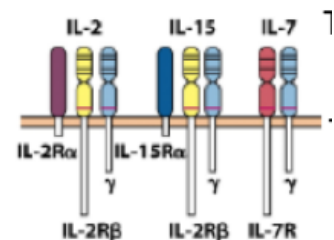
Hos foster sker den största delen av hematopoesen i levern eller i navelsträngen, men kommer att successivt övergå till benmärgen vid födseln och sedan förbli där. I benmärgen lokaliseras stamcellerna i en noggrant reglerad niche, vilken består av:

- » Blodceller (röd benmärg, 50%)
- » Osteoblaster (kalciumproducerande, viktigt för hematopoesen)
- » Stromaceller (stödjeceller)
- » Fettceller (gul benmärg, ökar med åldern)
- » Endotelceller (med angränsning till ett blodkärl)

Var?	Andel av totala kroppsliga hematopoes
Långben	8%
Revben	8%
Skall-/käkben	13%
Ryggkotor	28%
Höftben	40%

CYTOKINER

Cytokiner är lösliga proteiner eller peptider som stimulerar hematopoesen. De utsöndras från stödjeceller, osteoblaster och blodceller och har auto- eller parakrin effekt. Dessa binds in till olika celler via receptorer. Vissa receptorer är specifika till enbart en typ av cytokin medan andra, t.ex. "**common gamma chain**" utgör en del av flera olika sorters receptorer (så som IL-2, -7 och -15. Cytokiner kan arbeta **redundant** (att två faktorer tillsammans ger samma svar som om de arbetat var och en för sig) eller **synergiskt** (att två cytokiner tillsammans ger en ny respons än var och en för sig).



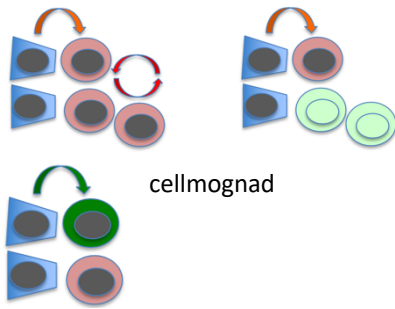
Man behöver inte kunna alla cytokiner, men det är bra att kunna ge exempel på ett par:

EPO – permissiv, restriktiv, agerar på MEP för att bilda erythrocyter

GM-CSF – Pleotrop, tillväxtfaktor. Finns med i Bursting promoting activity komplex som är komplexet som startar bland annat erythropoesen, vilket innebär vägen till CMP. Framförallt aktiv i GMP grenen.

CYTOKINERS EFFEKT

Permissiva cytokiner – Stimulerar proliferation och överlevnad (förhindrar apoptos)



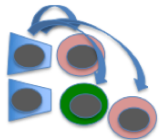
Instruktiva cytokiner – Styr ödet för en progenitorcell samt driver

cellmognad

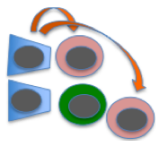
Aktiverande cytokiner – Aktiverar immunförsvar



Pleotropa cytokiner – Påverkar alla blodceller



Selektiva/restriktiva cytokiner – Påverkar endast specifika celler



KOLONISTIMULERANDE FAKTOR (CSF)

De stimulerar bildandet av granulocyt- och/eller makrofagkolonier. Faktorerna omfattar interleukin-3 (IL-3), granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF), makrofag-kolonistimulerande faktor (M-CSF) och granulocyt/makrofag-kolonistimulerande faktor (GM-CSF).

SJUKDOMAR OCH BLODCELLER

Anemi: Uppstår vid för LÅG mängd erythrocyter → blodet kan inte transportera tillräckligt med syre.

Trombocytopeni: Uppstår vid för LÅG mängd trombocyter → känslighet för blödningar och ökad risk för förblödning.

Trombofili: Uppstår vid för HÖG mängd trombocyter → ökad risk för blodpropp.

Lymfopeni: Uppstår vid för LÅG mängd lymfocyter → ökad känslighet mot infektioner.

Lymfocytos: Uppstår vid HÖG mängd lymfocyter → ökad risk för autoimmunitet.

Granulocytopeni: Uppstår vid för LÅG mängd granulocyter → ökad känslighet mot infektioner.

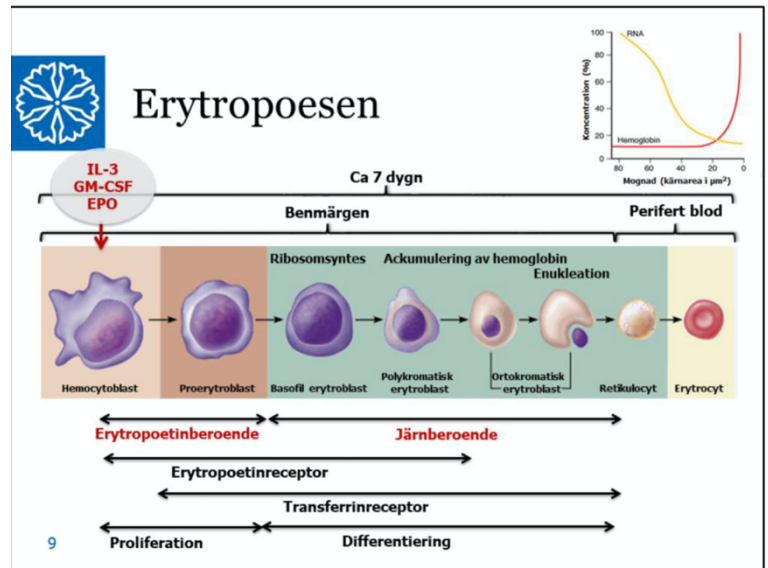
Leukemi: Vid för HÖG mängd av NÅGON celltyp → det hematopoetiska systemet rubbas. Myeloid och lymfoid (lymfom) leukemi är olika cancertyper.

ERYTROPOESEN – BILDANDET AV RÖDA BLODKROPPAR (CELLDIFFERENTIERINGEN)

Erytropoesen sker i den röda benmärgen i

- mer specifikt i kotpelare
- bröstbenet
- bäckenet

Vid kraftig stimulering kan detta även ersätta fettvävnad i rörbenets ändar. Ur hemocytoblasten bildas erythrocyter genom ett komplex tillväxtfaktorer som benämns **Burst Promoting Activity**. Här ingår den egentliga regulatoren, erythropietin, tillsammans med cytokiner Interleukin-3 och kolonistimulerande faktor för granulocyter och monocyter (GM-CSF).



Kolonistimulerande faktorer - samlingsnamn på tillväxtfaktorer som stimulerar bildningen av olika cellslag i benmärgen.

Erythropietin agerar **startsignal** för proliferation och är avgörande för cellens utveckling under de två första stegen (där endast proliferation sker) från **hemocytoblast** → **proerythroblast** (→ **basofil erythroblast**). Därefter börjar transferrinreceptorer att uttryckas vilken är den första **differentieringen**. Hädanefter kan cellen ta emot järn vilket behövs för hemoglobinsyntesen → slutgiltiga stegen i differentieringen är järnberoende.

Transferrinreceptorer - ett bärarprotein för transferrin. Det behövs för import av järn till cellen och regleras som svar på intracellulär järnkoncentration.

Cellkärnan fortsätter att kondenseras ju längre mognaden sker och under sista steget stöts den lilla Pyknotiska (förminskad cellkärna) kärnan ut och kvar blir en så kallad **retikulyocyt** → har kvar RNA rester i form av ett retikulärt nät i cytoplasman. Vid kraftig stimulerad Erytropoes kan även retikulyocyter släppas ut i cirkulationen. Måttet på retikulyocyter kan användas för att bedöma den erythropoetiska aktiviteten. Som retikulyocyt (utgör 1% av alla celler i blodet) tar sig cellen från benmärgen genom endotelcellerna, in till blodomloppet genom diapedes. ER fortsätter att bilda hemoglobin och sedan försvinner ER och cellen är en färdig **Erythrocyt**.

VART SKER ERYTROPOESEN?

Den röda benmärgen är uppbyggd av ett tätt nätverk av bindvävsceller, fibroblaster, som korsar av sinusoidala kärl. Kärlen är permeabla för näringsämnen som selektivt endast släpper ut mogna erythrocyter. Erythrocyterna utvecklas i kolonier runt **makrofager** - **stromala celler** - som är den enda typen av stödjecell i benmärgen som har hematopoetiskt ursprung.

Makrofagen ser till att Erythrocyterna får dess näring men framförallt järn, genom lagring av hemosiderin, för att fungera. **Hemosiderin** kan transporteras ut till de mognande erythrocyterna under inverkan av hemoxygenas (enzym som katalyserar nedbrytningen av hem) och membrantransport via **ferroportin** (järntransportör).

Andra funktioner av makrofagen:

- » Producerar tillväxtfaktorer (cytokiner)

- » Fagocyterar kärnrester och odugliga erythrocyter för att ta vara på kärnmaterial och hemoglobin
- » Upprätthåller checkpoint-funktioner för frisläppande av mogna erythrocyter till cirkulationen

ERYTROPOETIN (EPO)

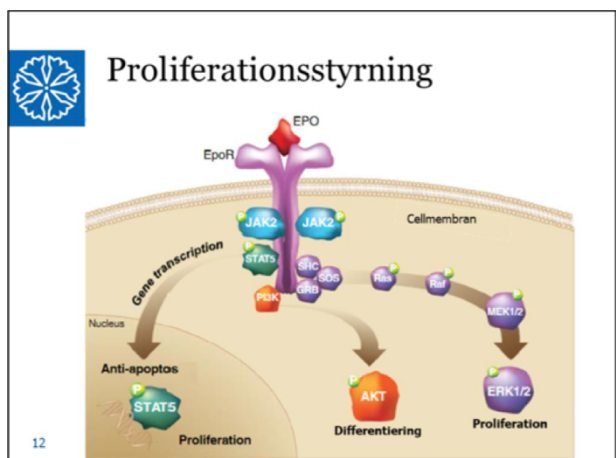
Erythropoetin är ett surt glykoprotein (cytokin, bär kemiska signaler) med högt sialinsyrainnehåll (40%, en modifierad monosackarid) och är den huvudsakliga regulatoren av erytropoesen. Proteinet aktiverar **JAK2** och **STAT**. Dess syntes sker huvudsakligen i fibroblaster i njuren (peritubulärt, utanför tubuli), men kan även ske en liten syntes (<10%) i levern (perisinusoidalt). Dess syntes regleras av mängden syre som kan extrahera (utvinnas) från det arteriella blodet beroende av, i detta fall, det rådande syrgastrycket (mäts genom syrgastension).

Detta medför att syntesen inte enbart ökar vid en faktisk sänkning av hemoglobinnivån, kallat **anemi** (blodbrist), utan även vid andra situationer som resulterar i en nedsatt syrekonzentration i blodet. Exempel på detta är vistelse på hög höjd eller försämrad lungfunktion. Syntesen kan alltså öka enormt vid **vävnadshypoxi**.

Ett normalt fungerande njurparenkym (medulla + cortex) är en förutsättning för syntesen av erythropoietin, men är inte känsligt för förändringar i njurarnas blodflöde. Vid plötsligt sjunkande pO_2 (partialtryck av syrgas i blodet) ökar erythropoietinsyntesen snabbt, men avtar INNAN hemoglobinnivån återgått till normalt. Det är alltså inte hemoglobinnivåerna som utövar negativ feedback på erythropoietinsyntesen, utan den ökade mängden tidiga erythropoetiska stamceller i benmärgen, vilka inom 7 dagar kommer normalisera pO_2 .

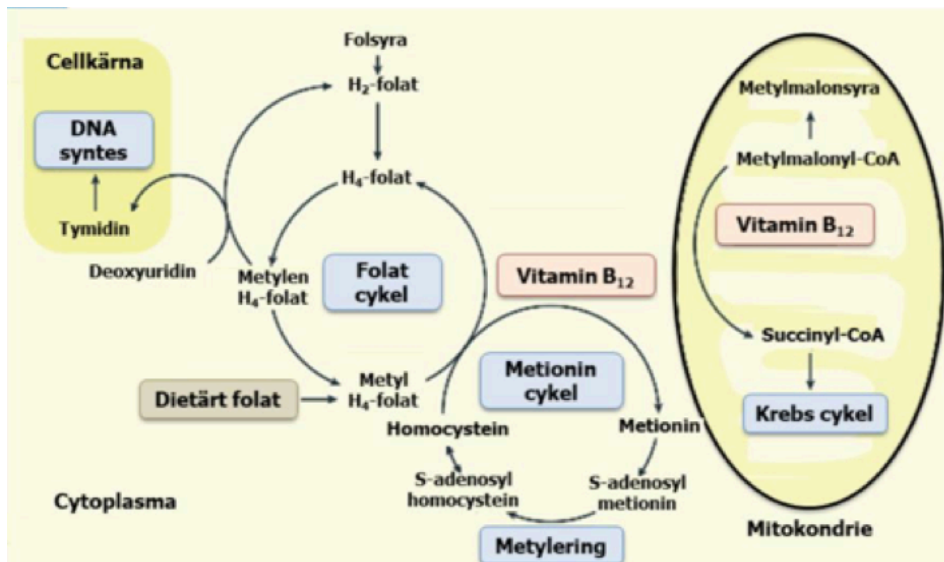
PROLIFERATIONSSTYRNING

EPO har en prolifererande effekt på de tidiga stamcellerna i den myeloida cellinjen. I benmärgen fungerar den som ett cytokin som genom att binda till EPO-receptorn aktiverar JAK2/STAT-signalvägen. Erytroida progenitorceller är beroende av EPO samt EPO-receptorer för att kunna differentiera till mogna erythrocyter. Med andra ord, EPO är viktigt för de omogna erythrocyternas proliferation och differentiering.



Utöver EPO och tillgång på järn finns det andra viktiga ämnen och reaktionsprocesser som också har en central roll i erythropoesen. Folatcykeln och metionincykeln är två reaktionsvägar med stor betydelse för DNA-syntesen ren generellt. Folat är en viktig komponent för överföringen av bland annat metylgrupper och vitamin B12 (kobalamin) är coenzym vid omvandlingen av metyltetrahydrofolat → tetrahydrofolat. Vid brist på antingen folat eller vitamin B12 kan inte cyklarna fortgå, homocystein ackumuleras för att sedan föras ut i cirkulationen.

Kolla mer på dessa cyklar



VITAMIN B12S UPPTAG

1. Dietärt vitamin B12 (kobalaminer) är essentiellt vitamin och kommer i stort sett uteslutande från animaliska livsmedel och är normalt bundna till proteiner. En vegansk kost täcker enbart 10% av det dagliga intaget.
2. Pepsin och den sura miljön i magsäcken degraderar födoämnesproteinerna så att vitaminet frigörs.
3. Fritt vitamin bind till haptocorrin som syntetiseras av spottkörtelceller i munnen och parietalceller i magsäcken.
4. I duodenu där pH är mindre surt degraderas haptocorrin av pankreatiska proteaser och vitamin B12 frigörs och binds med hög affinitet till intrinsic factor (IF).
5. I distala ileum känns vitamin B12-IF-komplexet igen av receptorer (cubilin) på den apikala delen av mukosaceller (???). Efter inbindande till detta transmembranreceptorkomplex sker en endocytos av hela komplexet för att sedan degraderas i cellen av proteaser. Vitamin B12 binder då till transportproteiner vid enterocyternas basala membran, vilket möjliggör transport ut i cirkulationen.
6. I blodet är vitamin B12 (ca 70-80%) bundet till **transkobalamin I**. Resterande andel av vitamin B12 (ca 20-30%) är bundet till **transkobalamin II**. Detta komplex benämns holotranskobalamin och är även den biologiskt aktiva formen som kan tas upp av målcellerna.
7. Kolla upp resterande steg!! Bundet till haptocorrin i blodet?

FOLAT

Finns framför allt i gröna bladgrönsaker som spenat och broccoli. Vid graviditet ökar behovet av folat upp till 10 ggr. Detta på grund av att alla organ börjar anläggas hos fostret och DNA-syntesen är som mest intensiv. Folat tas upp i tunntarmen och transporteras till målcellerna via levern i blodet.

Folat kan tas upp på tre olika sätt.

1. Humana folatreceptorer (hFRs) – Membranreceptorer med hög affinitet → clathrinmedierad endocytos.
2. Reducerad folat carrier (RFC) – Membranbundet transportprotein
3. Protonpumpskopplad folat transporter (PCFT) – Kan transportera folater vid lågt pH, vilket är fallet ibland annat tunntarmen.

BILDNING AV MEGAKAROCYTER

DIFFERENTIERING

Megakarocyt-erytroid-progenitor (MEP) differentierar till megakarocytoblast under inverkan av bl.a. **TPO** (trombopoetin). TPO binds upp till trombocyter i blodet, men vid trombocytbrist fås därmed en större mängd TPO som kan stimulera differentiering till megakarocyter.

ENDOMITOS

Megakarocytoblast kommer genomgå mitos utan cytokines och kommer därmed att växa till sig med flera uppsättningar av kromosomer. Efter denna process som kallas **endomitosis** kommer megakarocyten lägga sig vid kapillärerna.

FRAGMENTERING

Vid kapillärerna kommer megakarocyten att knoppas av, fragmenteras, allt efter som megakarocyten via diapedes trycks mellan endotelcellerna. De avknoppade cellfragmenten kallas **trombocyter** och är viktiga i koagulationskaskaden.

BILDNING AV GRANULOCYTER

Granulocyter bildas från CMP → GMP → myeloblast, en progenitorcell, som fortsätter differentiera till granulocyter. Denna kommer i sin tur producera granula som är viktigt för granulocyters sätt att bekämpa antigener. Exempel på granula är:

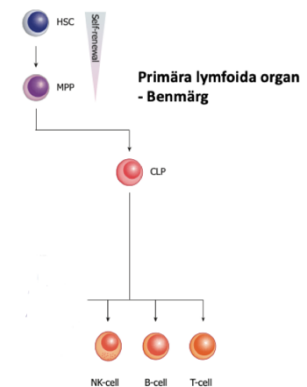
- Azurofil granula = hydrolaser, lysosom, elastas
- Specifik granula = B12BP, lysosom, PLA

BILDNING AV MAKROFAGER

Från granulocyt-makrofag-progenitorn kommer monoblaster. Dessa kommer i sin tur att bli promonocyter i benmärgen. I blodet kallas dessa monocyter. Dessa sväller i vävnaderna till makrofagerna. I levern kallas makrofagerna "kupferceller", "osteoclast" i benmärg samt "mikroglia" i centrala nervsystemet. Stimuli till differentieringen kommer från cytokiner M-CSF (makrofag-koloni-stimulerande faktor) och GM-CSF.

BILDNING AV LYMFOCYTER OCH NK-CELLER

Från den lymfoida progenitorn (CLP) kommer B-celler, T-celler och NK-celler att bildas. B-celler mognar i benmärgen och T-celler i thymus, vilka båda är primära lymfoida organ. Dessa celler cirkulerar därefter runt i våra sekundära lymfoida organ till dess att de stöter på ett matchande antigen. Detta bestäms av respektive cells specifika receptorer, vilket endast kan binda ett antigen. Vid inbindning av antigenen till receptorn aktiveras dessa celler.



LYMFSYSTEMET

Det lymfatiska systemet är uppbyggt av lymfatiska organ:

- » Primära lymfatiska organ – Utgörs av **benmärgen** och **thymus** (brässen), vilka har i uppgift att producera samt leverera mogna och funktionsdugliga lymfocyter till de sekundära lymfatiska organen. I normalfallet försiggår inga specifika immunreaktioner i de primära organen.
- » Sekundära lymfatiska organ – Utgörs av mjälten, lymfknutor och lymfvävnad i kroppens olika slemhinnor. Det är i dessa lymfatiska organ som lymfocyterna aktiveras så att de kan delta i frt specifika immunförsvaret. Lymfocyter kan även cirkulera i blodet, vilket tillsammans med den ständiga cirkulationen i de lymfatiska systemen ökar sannolikheten för att stöta på och bekämpa patogener. Lymfocyternas cirkulation gör dem mycket mer effektiva än om de hade varit stationära i olika lymfatiska organ.

En lymfocyt som ännu inte stött på ett antigen kallas för naiv (= rastlös).

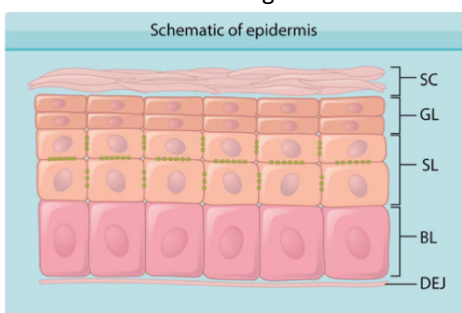
HUDEN

UPPBYGGNAD

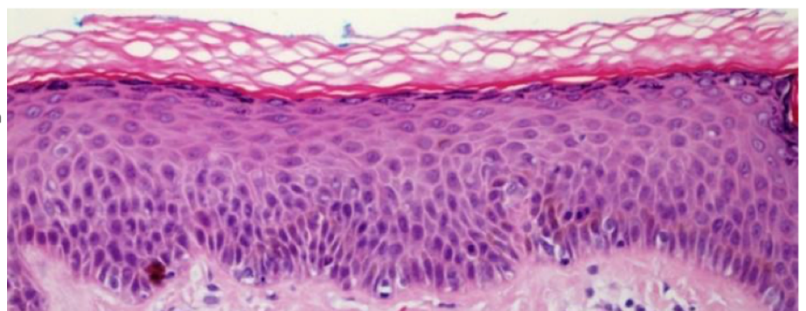
Huden består av tre lager:

1. **Epidermis (överhud)** – är det översta hudlagret och utgörs till största del av **kerationcyter**. Utöver dessa celler finns även **melanocyter** och **Langerhans celler**.
 - » **Stratum corneum** – Hornlagret (keratiniserat) kan variera i tjocklek och består bara av döda celler. Cellerna består av det intracellulära lamellära fettet och vid hydrolys av desmosomer skapas det en deskvamation (avfällning), vilket sker i samma takt som den basala nyproduktionen.
 - » **Stratum lucidum** – Hittas bara i tjock hud och färgas rosa av HE-färgning.
 - » **Stratum granulosum** – 1-3 lager tjockt och färgas mörklila av HE-färgning. Dessa innehåller grunula (små korn), vilka hittas i immunceller. Sista lagret levande celler.
 - » **Stratum spinosum** – Flera lager celler som delar sig och rör sig uppåt för att kunna ersätta de slitna översta cellerna.
 - » **Stratum basale** – Ett lager, hudens stamceller. Tillväxtlagret.

Keratinisering: Celler fylls av keratin när de vandrar uppåt. Tjockare hud, ex. handflator och fotsulor → mer slittåliga.



Stratum corneum
Stratum granulosum
Stratum spinosum
Stratum basale
Dermoepidermal junction



2. **Dermis (läderhud)** – Utgörs av blod- och lymfkärl, nerver, hårfolliklar samt eccrina och apocrina körtlar. Dermis huvudsakliga funktion är att skapa stadga och motståndskraft mot trauma. Vanligaste cellen i detta lager är **fibroblasten** (bindvävscell), vilka består av:

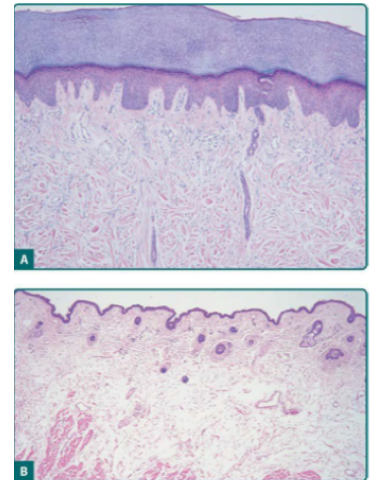
- » Kollagenfibrer som består av fibriller, glycinrika spiralpolypeptidkedjor
- » Reticulin-fina kollagenfibrer som skapar eftergivlighet
- » Elastin-elastiska fibrer som bidrar med elasticitet

Dessutom kommer matrix att binda vattnet (GAG) som ger stötdämpning.

3. **Subcutis (underhud)** - Binds ihop med dermis av ett rikt nät av blodkärl. Subcutis består mestadels av **adipocyter**.

ANATOMISKA SKILLNADER I HUDETJOCKLEK

Vid behandling av en patient är det viktigt att veta hur tjockleken på huden kan variera mellan olika ställen på kroppen. Till höger syns två bilder på **acral hud** (händer och fötter) samt **ögonlock**. Det går tydligt att urskilja att den acrala huden är betydligt tjockare (1mm) än den på ögonlocken (0.05mm).



HÅR

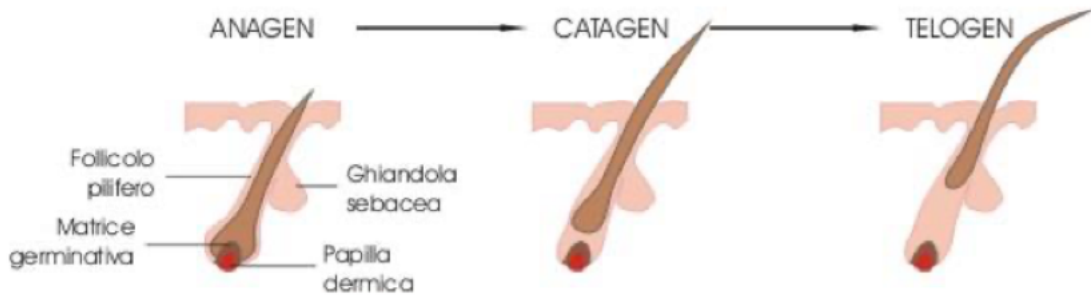
Hårfolliklar finns belägna i dermis och inuti dessa folliklar börjar hårstrån att växa, från papillen längst ned i follikeln. I anslutning till hårsäcken finns talgkörtlarna som utsöndrar det talg (**sebum**), ett fett som fungerar som smörjmedel för håret och hårstråna.

Håret växer, likt ovan nämnt, endast inne i hårsäcken, i rotens understa del, där cellerna delar sig mitotiskt. Därifrån vandrar cellerna uppåt mot skaftet där de keratiniseras och dör. Den enda "levande" delen av håret finns alltså i follikeln.

Hårets tillväxtcykel delas in i tre steg:

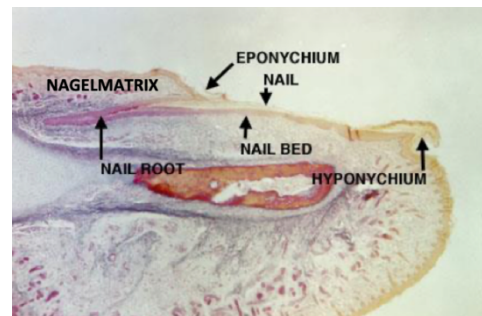
1. Anagen fas – tillväxt
2. Katagen fas – övergång till vila
3. Telogen fas – vila

Hårstrån som förblir längre i den anagena fasen innan de skjuts upp och stöts ut tenderar på att bli längre.



NAGLAR

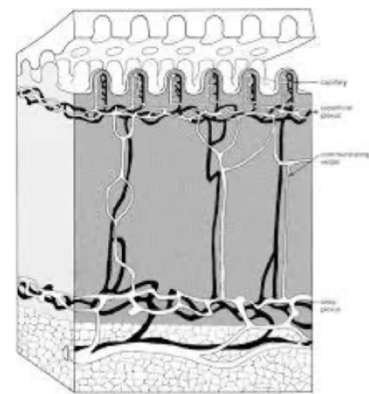
Bildas i nagelmatrix under proximala nagelvallen (vit halvmåne). Naglarna är uppbyggda av svavelrikt nagelkeratin och korsbundna proteinkedjor. Den underliggande nagelbädden bildar inget hornlager.



ARTERIELL FÖRSÖRJNING

Epidermis saknar egen blodförsörjning utan får sina näringsämnen via diffusion från den underliggande läderhuden. I dermis försörjs skiktet av två plexan, det djupare och det mer ytliga. Vid temperaturreglering (förhöjd kroppstemperatur) kommer mer blod att föras till det yttre plexat genom styrning av sympaticus, vilket leder till vasodilatation av kärlen.

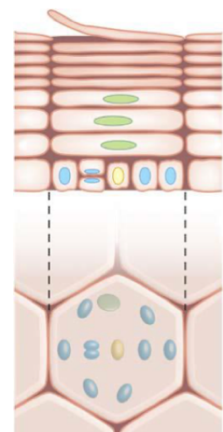
- » Omkring 10% av kroppens cirkulerande blod går till huden
- » Arteriovenösa anastomoser styr blodet till huden (se bild)



PROLIFERATION & DIFFERENTIERING

Hudens stamceller finns bland annat i basallagret och kommer där att proliferera till nya hudceller. Efter proliferering påbörjas en terminal differentiering där hudcellerna successivt förändras för att till sist gå i apoptos och på så vis bidra till hornlagret. Under dess differentiering vandrar hudcellen uppåt från basallagret.

Epidermal proliferative unit (EPU) kallas de kolumner epidermis är uppstrukturerat i. Till denna grupp basala celler inkluderas stamceller (gul), multipotenta progenitorceller (transit-amplifying cell, blå) och differentierande celler (grön). De multipotenta progenitorerna är kortlivade men snabba på att proliferera. Varje EPU försörjer sig egna kolumn med nya celler, vilket kontrolleras genom signalering inom kolumnen (ex. hudskada → ökad cellproliferation).



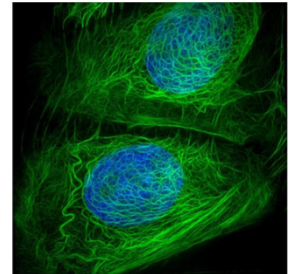
De adulta stamcellerna kommer genom **klonal expansion** proliferera tills de går in i det differentierade stadiet varvid de inte delas längre → terminal differentiering till korneocyter. Vid detta stadie kommer cellerna kunna producera cytokiner som bidrar till immunsystemet.

HUDENS NYCKELCELLER

KERATINOCYT

Epidermis består till 80% av keratinocyter, vilka härstammar från ektoderm. Vid terminal differentiering differentieras keratinocyterna till korneocyter, vilka utgör det yttersta skiktet.

- » Keratinocyter är till stor del uppbyggda av keratin (infärgat grönt i bilden till höger (kärnan är blå)). Keratinfilament är intermediära filament (robusta i dess längd), vilket ger stabilitet för hudens syfte att agera barriär.
- » På cellytan uttrycks även TLR, vilket är mönsterigenkänningsreceptorer som kan starta ett immunologiskt svar på en skada eller patogen.



KERATIN

Keratin bildar keratinfilament, vilka utgör stor del av cytoskelettet i bland annat keratinocyter. Det finns två olika typer av keratiner...

- » **Sura (typ 1, K9-K19)**
- » **Basiska/neutrala (typ 2, K1-K8)**

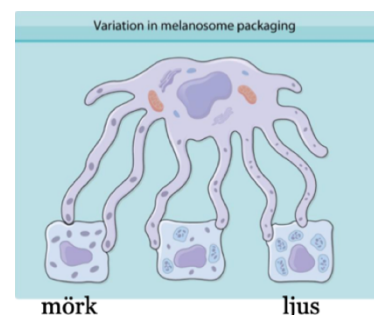
... där själva filamenterna är heterodimerer och på så vis innehåller keratiner från båda familjer. Basalt uttrycks i stor utsträckning K5+K14, medan apikalt uttryck i större utsträckning K1+K10.

Keratinets har en **mekanisk funktion** genom att öka motståndet mot trauma genom att interagera med adhesionskomplex (desmosomer), aktin och mikrotubuli. Dessutom kommer de att delta i distribueringen av melanosomer och andra organeller i keratinocyterna samt att delta i kontrollen av keratinocytproliferationen (K10).

MELANOCYT

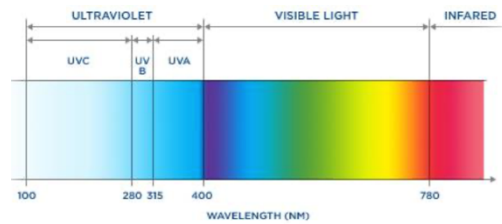
Dessa celler är pigmentproducerande och EN melanocyt försörjer FLERA keratinocyter. De härstammar från neuralröret och är på så vis mer lika nervceller än hudceller. Melanocyternas uppgift är att producera melanin i organellen melanosomen, med hjälp av enzymet **tyrosinas**. Dessa melanosomer överförs till keratinocyterna genom melanocyternas dendritter (armar) och strukturerar sig där som supranukleära "sköldar" för att skydda deras DNA. Dessa görs genom att melanin absorberar UV-ljus.

- » UV-skador i DNA uppstår således när melanocyterna inte kan skydda tillräckligt bra.
- » Mutationer i tyrosinas → albinism



UV-LJUS

UV-ljus kan delas in i A, B och C, där det kortvågiga UVC inte tar sig in i atmosfären. Långvågiga UV-ljus (UVA) kan ta sig in genom glas och kan på så vis påverka en person även inomhus. UVB är det ljus vi förknippar med rodnad. På eftermiddagen/kvällen inkommer allt mer långvågiga och behagliga ljus, därför rekommenderas solning under dessa timmar.



MELANOCYTTSTIMULERANDE HORMON, MSH

Detta hormon utsöndras från hypofysen och stimulerar till en ökad produktion av melanosomer → ökad pigmentering. Denna utsöndring är dock inte kopplad till hur brun en individ under en solsemester, utan utgör istället i grundnivå för mängden pigment i kroppen.

- » Rödhåriga har generellt mindre MSH, vilket gör dem mer känsliga mot solsken.
- » Genen för den receptor som mottar MSH är även polymorf → flera alleler ger funktionsförlust och därmed rött hår.

PIGMENTERING

UV-strålning ökar tyrosinasaktiviteten, vilket leder till att fler melanosomer bildas och därmed ökar pigmentering. Den ökade pigmenteringen brukar synas ett dygn efter exponering, men är som sagt kopplat till varje enskild cell vilket gör att denna försvinner allt eftersom huden byts ut.

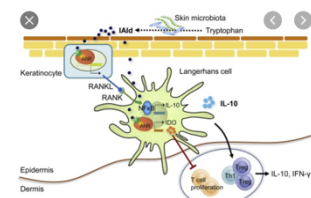
HUDFÄRG

Melanocyternas antal och densitet är den samma hos människor med olika hudfärg, men melanosomerna kan skilja sig.

- » **Ljus hud** har små melanosomer som ofta är klustrade
- » **Mörk hud** har större och mer utspridda melanosomer.
- » UV-skador är mindre förekommande hos människor med mörk hud, vilket beror på att de har bättre skydd.

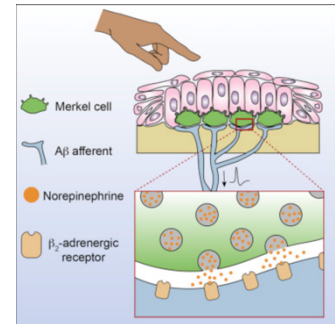
LANGERHANSCELLER

Dessa celler lokaliseras i epidermis och inväntar att få reagera med främmande ämnen. De utgör ca 2-8% av alla epidermala celler och har till funktion som antigenprocessande och presenterande celler (**APCs**) för T-celler. De hämmas av UV-B-ljus.



MERKELCELLER

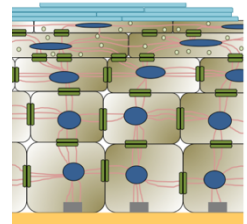
Dessa celler är små och lokaliseras i stratum basale. De har en neuroendokrin funktion som fungerar genom att dess mekanoreceptorer (touch receptorer) känner av tryck och sänder dessa intryck vidare till nerverna. De hittas i huvudsak i handflator, fotsulor och mun.



HUDENS NYCKELPROTEINER

DESMOSOMER

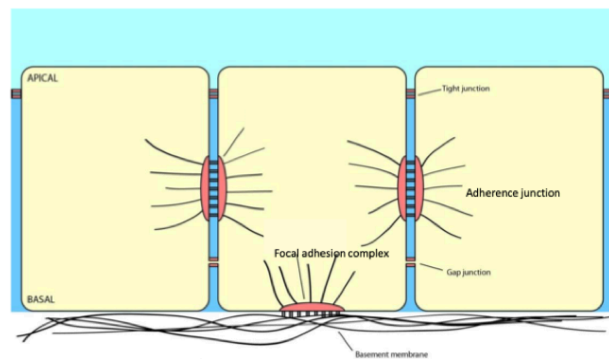
Dessa proteiner utgör en mekanisk adhesion mellan hudcellerna, vilket skapar en stark vidhäftande struktur som förhindrar att huden "faller isär". På bilden till höger visas desmosomer som gröna och är även bundna till intermediärfilament.



INTERCELLULÄRA JUNCTIONS

Utöver desmosomer finns även andra vidhäftningsmolekyler:

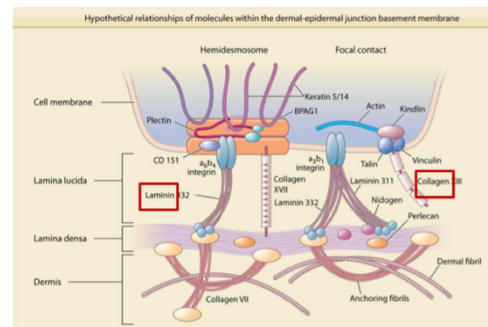
- » **Focal adhesion** – Binder till basalmembranet och signalerar för påbörjande av terminal differentiering vid tappad kontakt med basalmembranet
- » **Adherence junctions** – Kopplar samman cellers cytoskelett och utgör även viktig roll i signalering celler sinsemellan. Dessa junctions kan bestå av **cadherin/catenin komplex**.
- » **Tight junctions** – Förhindrar att vätska tar sig in respektive ut. Cellerna kan reglera mängden tight junctions, och på så vis reglera mängden vätska som kan passera.
- » **Gap junctions** – Kanaler mellan celler där ämnen kan föras via diffusion.



DERMO-EPIDERMAL JUNCTION

Epitelcellerna vilar på basalmembranet som avgränsar epidermis mot dermis. I detta lager finns flera viktiga komponenter varvid de viktigaste är **laminin** samt **kollagen**. Deras funktion är att se till att inga celler passerar basalmembranet. Exempelvis är prognosen av melanom starkt förknippat med hur långt det tagit sig under basalmembranet.

Efter det att en hudcell släppt basallagret i apikal riktning tar det ca en månad för cellen att vandra upp till stratum corneum.



INTEGRINER

Dessa proteiner styr när den terminala differentieringen ska inledas och är därför den **VIKTIGASTE receptorn** mellan celler och den extracellulära matrixen (vid basalmembranet). Integriner binds till cytoskelettet och sänder ut viktiga intracellulära signaler när hudcellen släpper basalmembranet → terminal differentiering och apoptos. En integrin består av två subenheter, en α och en β .

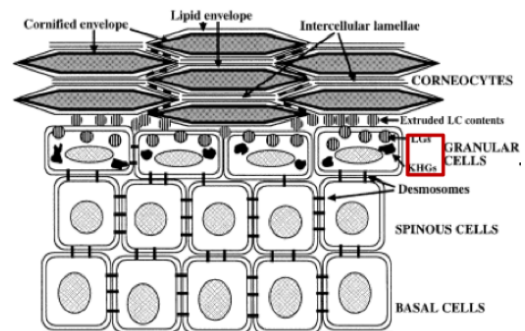
» B1 integrin är en markör för epidermala stamceller

OBS! Focal adhesion består av integriner

LAMELLÄRA KROPPAR

När hudcellerna når stratum spinosum börjar lamellära kroppar att bildas intracellulärt. Dessa kroppar innehåller bland annat precursorer (förstadier) till de lipider som utgör det intracellulära rummet i hornlagret (extra skydd), men även glykoproteiner, glykolipider, fosfolipider m.m. som är med och **bidrar till en förbättrad vatten-permeabilitets barriär**.

Barriären finns mellan corneum och granulosum, förhindrar vatten in resp ut, är intercellulärt

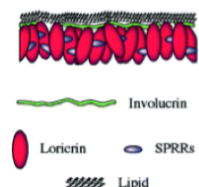


KERATOHYALINGRANULA

Dessa intracellulära strukturer innehåller profillaggrin, keratin samt loricrin och kommer börja bildas när hudcellerna når stratum granulosum.

CORNIFIED ENVELOPE

Längst ut i epidermis finns det ytterligare ett sätt att bilda motståndskraftiga celler. **Loricrin** och involucrin bildar ett oläsligt portinkomplex som korsbinds av transglutaminas. Detta skapar ett nytt extra cellmembran hos cellerna som närmar sig den apikala sidan.



KÖRTLAR OCH TEMPERATURREGLERING

Svett är kroppens fysiologiska respons på ökad kroppstemperatur och en människa kan svettas upp till flera liter per timme (10L/dag vid extremfall).

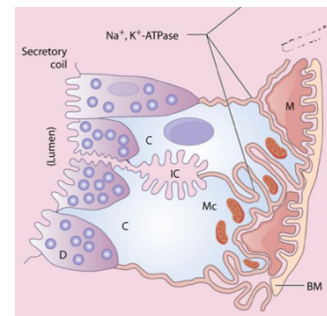
- » Hypertermi – Oförmåga att svettas
- » Hyperhidros – Överdriven eller lokaliserad svettning

APOCRINA SVETTKÖRTLAR

Dessa körtlar ligger i **dermis** och hittas framförallt i axiller (armhålor) och perineum (underliv). De styrs via adrenerga sympatiska nerver, men blir funktionella först vid puberteten via könshormoner. Därefter producerar dem feromoner (doftämnen) med funktionerna attraktion och revir. Svetten är mjölkig, trögflytande och luktlös vid sekretion, men kommer att börja lukta efter **bakteriell nedbrytning**.

ECCRINA SVETTKÖRTLAR

Eccrina svettkörtlar finns i **dermis** som tubulära körtlar med täta spiraler som går upp i epidermis. Det finns ca 2-4 miljoner eccrina svettkörtlar över hela kroppsytan, men är koncentrerad på handflator, fotsulor, pannan samt axillerna. Dess funktion är att utsöndra den vätska från kroppen som reglerar **kroppstemperatur**. Denna vätska innehåller även både Na^+ och Cl^- , vilket håller huden salt och därmed svår för bakterier att fästa till. Större delen av saltet kommer därefter att reabsorberas in i kroppen.

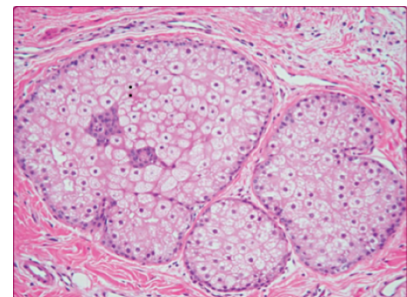


De består av; **Clear cells** och **myoepitheliala celler** vars viktigaste stimulus är acetylcholin.

TALGKÖRTLAR

Dessa kan både vara uni- eller multi-lobulära och är oftast associerade med en hårfollikel. De regleras av androgener och bryter ned triglycerider till fria fettsyror och glycerol, vilket har funktioner som:

- » Minska vattenförlust
- » Hydrera stratum corneum
- » Antibakteriell effekt



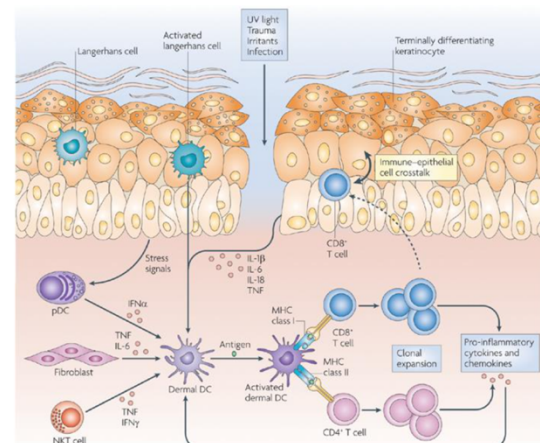
Rikligast finns dessa i skalp, ansikte samt övre delen av bröst och rygg.

HUDENS FUNKTIONER

Huden agerar inte bara en skyddande **fysisk faktor** som hindrar att patogener tar sig in i kroppen eller att kroppsegna ämnen tar sig ut.

Huden innehåller även **immunceller** och tillhör därmed det medfödda immunförsvaret.

De utgör även en **kemisk barriär** bestående av tårar, saliv och svett som innehåller ämnen som kan verka bakteriedödande.

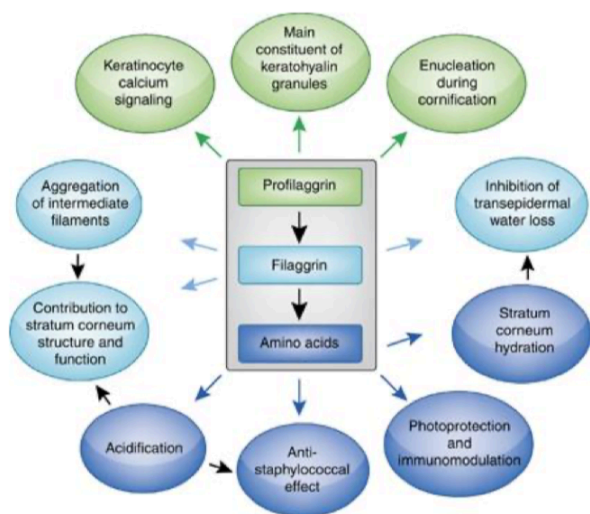
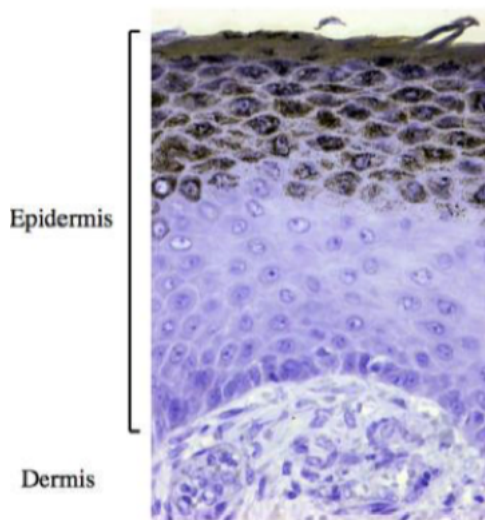


FILAGGRIN

Filaggrin är ett protein i huden som börjar uttryckas i de övre delarna av epidermis (**stratum granulosum och uppåt**). Detta är i bilden nedan infärga i svart. Filaggrin bildas i proform i **keratohyalingranula** och är viktigt i keratinocyt-kalciumsignaler. Som aktiv form har filaggrin en viktig funktion i **stratum corneum**. Filaggrin bryts sedan ned till aminosyror när cellen går i fullständig apoptos. Även här har de en viktig funktion genom att de sura aminosyrorerna

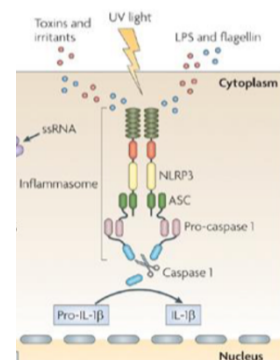
- » Aminosyror håller pH lågt i huden → stöter ifrån bakterier
- » Filaggrin förhindrar vattenförlust
- » Profilaggrin är viktigt för kalciumsignaler

Vid atopisk dermatit, även kallat eksem, fungerar inte denna förbindelse vilket gör att man får inflammationer runt om på kroppen.



INFLAMMASOM

Detta proteinkomplex består av en nod-lik receptor, som till skillnad från TLR reagerar ospecifikt på olika ämnen. Vid aktivering kommer IL-1 β att stimulera det adaptiva immunförsvaret, vilket således gör inflammasomen till en övergång mellan det medfödda och adaptiva immunförsvaret.



NORMALFLORA

Vår normalflora består av 5 miljoner organismer per kvadratcentimeter, vilket utgör ett skydd mot patogener genom bland annat torrhet, avstötning av celler och produktion av antibakteriella peptider (hudens egenproducerade antibiotika).

HUDEN, EN DEL AV DET MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET

Vid närvaro av patogener, skada eller irritation kommer huden att reagera.

- » Hudcellerna kommer att börja producera antimikrobiella peptider (AMP) med syfte att förhindra att bakterierna får fäste. Exempel på dessa är:
 - β – defensin
 - Psoriasin
 - Katelicidin
- » De kommer även att börja producera inflammatoriska ämnen såsom cytokiner och kemokiner. Hudcellerna attraherar på så vis andra celler som kan hjälpa till och understödja bekämpning av infektionen.
- » De langerhanska cellerna, vilka är antigenpresenterande kommer att aktivera det adaptiva immunförsvaret genom att presentera det främmande ämnet för T-celler.

MASTCELLEN

Denna cell hittas normalt i **dermis** och har betydelse för vasodilatation av kärl, genom degranulering av **histamin** (vasoaktiv substans), samt för bakterie- och parasiteliminering. Vid nässelutslag degranulerar många mastceller, vilket syns på huden som rodnad och små svullnader. Dess cirkulerande motsvarighet är den **basofila granulocyten**.

- » Mastceller har IgE receptorer och kan på så vis aktiveras av IgE/antigen-komplex.

NEUTROFILER

Dessa finns normalt inte i huden men kommer att börja migrera till det infekterade eller inflammerade stället genom kemotaxi (utsöndrat från hudcellerna). Dessa leukocyters receptorer känner direkt igen patogener.

MAKROFAGER

Dessa finns både vävnadsspecifikt och i blodet (kan migrera som monocyter). På platsen kommer de att fagocytera patogener med hjälp av TLR och komplement. Vid aktivering kommer dessa celler också att börja sända ut cytokiner.

VIKTIGA CYTOKINER I HUDEN

Cytokiner	Funktion
IL-1, IL-6 och TNF- α	» Kritisk roll i akutfasrespons » Inducerar feber
IL-8	» Attraherar viktiga leukocyter genom kemotaxi
IL-12	» Aktiverar T-celler och NK-celler
IL-10	» Antiinflammatorisk aktivitet

HUDENS FUNKTION I DET ADAPTIVA IMMUNFÖRSVARET

Styrkan i det adaptiva immunförsvarets respons beror av den initiala responsen samt av patogenen själv. Till den adaptiva responsen hör:

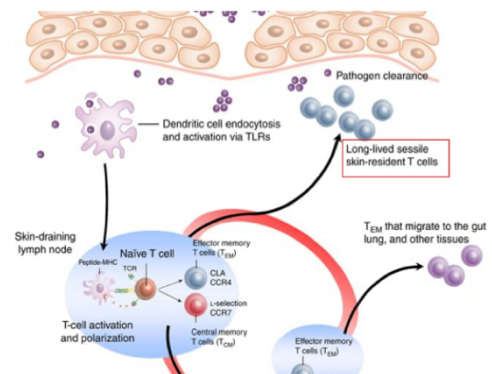
- » Langerhans celler – Dendritiska antigenpresenterande celler i epidermis
- » Dermala dendritiska antigenpresenterande celler
- » T- och B-lymfocyter samt antikroppar

LANGERHANS CELL

Likt ovannämnt är dessa celler antigenpresenterande dendritiska celler (APC) belägna i suprabasala epidermis. De aktiveras vid fagocytering och presentation av antigen och rör sig därefter till lymfkärl som för dem till lymfknotor runt om i kroppen.

SKIN-HOMING T-CELLER

T-cellerna hittar tillbaka till inflammationen genom skin-homing mekanismen. Langerhans celler samt dendritiska celler presenterar antigen för T celler som prolifererar och differentierar till memory/effektor celler. Keratinocyterna som finns på plats vid inflammationen kommer att utsöndra kemokiner som T-cellerna känner av. Genom kemotaxi kommer de antigenspecifika effektor T-cellerna att lämna lymfan in i cirkulationen och gå in till huden via sina hudspecifika receptorer → **”skin-homing receptorer”**.

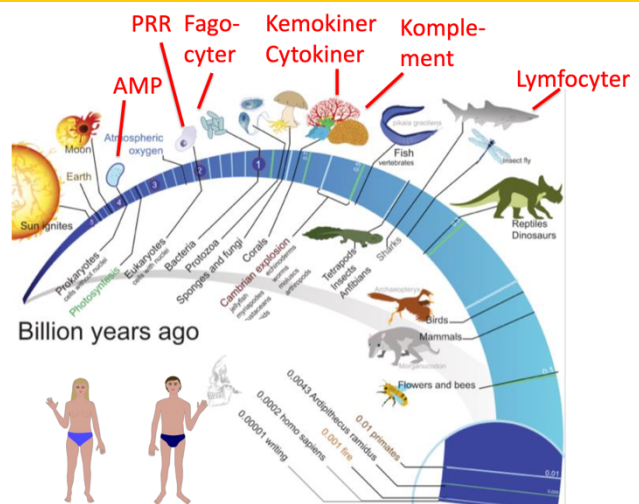


- » CCL22 uttrycks av dermala DC
- » CCL27 uttrycks av keratinocyter

MEDFÖTT IMMUNFÖRSVAR

Alla organismer har någon form av cellulärt försvar, och har ALLTID haft det. Redan de första prokaryoterna hade försvarsmekanismer som byggde på **antimikrobiella peptider (AMP)**, vilket sedan evolutionärt förts vidare till nya arter och individer. De första eukaryoterna, växterna, utvecklade **pattern recognition receptors (PRR)** och senare vattenlevande koraller och svampar utvecklade **kemokiner/cytokiner** samt **komplement**. Det **lymfatiska systemet** utvecklades först hos broskfiskar (såsom hajar).

Det medfödda försvaret brukar även benämnas som **”första linjes försvar”**, vilket utgörs av två undergrupper:



- » **Cellulär immunitet** är en immunreaktion som inte involverar antikroppar utan istället aktiverar makrofager, NK-celler, cytotoxiska T-celler och utsöndrar en speciell profil av cytokiner mot antigen.

- » **Humoral immunitet** kallas den del av immunförsvaret som använder antikroppar för att stoppa och eliminera infektioner.

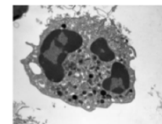
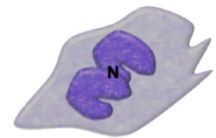
Den medfödda immuniteten utgörs av ett yttre samt ett inre försvar:

- » **Yttre försvaret** består av hud, cilier, slemhinnesekret och magsaft.
- » **Inre försvaret** utgörs av bland annat granulocyter, makrofager, dendritiska celler, NK-celler och komplement. Dessa har även en viktig uppgift genom att kunna interagera med det adaptiva försvaret.

CELLULÄR IMMUNITET

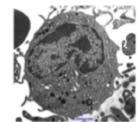
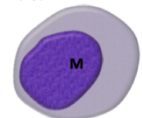
NEUTROFILER

Dessa celler kännetecknas av deras segmenterade kärna, vilken möjliggör dess framfart genom trånga utrymmen. Neutrofilen migrerar därför effektivt i vävnad och kan lätt ta sig ut ur blodkärlen vid behov (extravasation) → de första cellerna från blodet på plats vid en infektion. Väl ut i vävnaden utgör de även en effektiv avdödning av mikroorganismer. Denna cell är väldigt kortlivad och produceras därför konstant i hög frekvens i kroppen (i vissa fall utgör neutrofilerna omkring 50% av alla leukocyter). Neutrofilen har även fyra olika sorters granule.



MONOCYTER

Monocyter är förstadium till både makrofager och dendritiska celler, vilket gör dem till en heterogen grupp celler (kan bli fler olika typer). Dessa celler har, till skillnad från neutrofilerna, inte en segmenterad kärna. Trots detta kan monocytterna migrera effektivt genom att följa neutrofilerna och de vidgade utrymmena mellan endotelcellerna dem skapar. Väl i vävnaden differentierar monocytterna till makrofager, men vilken typ av makrofag bestäms av den rådande cytokinmiljön.



- » Monocyter kan även fagocytera, men i liten utsträckning.

MAKROFAGER

Makrofager är stora celler som är mycket effektiva på att fagocytera. De har en betydande roll i antigenpresentationen (dock inte lika stor som dendriterna) samt även för cytokinproduktion. Det finns två olika typer av makrofager:



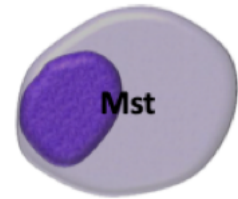
- » **Vävnadsmakrofager** – Redan under embryogenesen kommer en stamcellspool för dessa typer av makrofager att bildas i olika vävnader → fenotypen hos vävnadsmakrofager kan variera.
 - Kupferceller i levern
 - Alveolärmakrofager i lungan
 - Gliaceller i CNS

Dessa makrofager har i uppgift att patrullera i vävnaden och vara observanta på infektioner. Vid en observerad infektion kommer dessa att sända ut cytokiner i vävnader, vilket signalerar till de monocyter som senare anländer till platsen hur de ska differentieras.

- » **Inflammatoriska makrofager** – Bildas från blodcirkulerande monocyter när dessa nå vävnaden.

MASTCELLER

Dessa celler hittas i bland annat bindväv och slemhinnor. De är fulla av granule, vilket de utsöndrar genom degranulering vid aktivering av IgE + antigen. Deras granule består av histamin (dilaterar blodkärl → svullnad) och kemokiner.



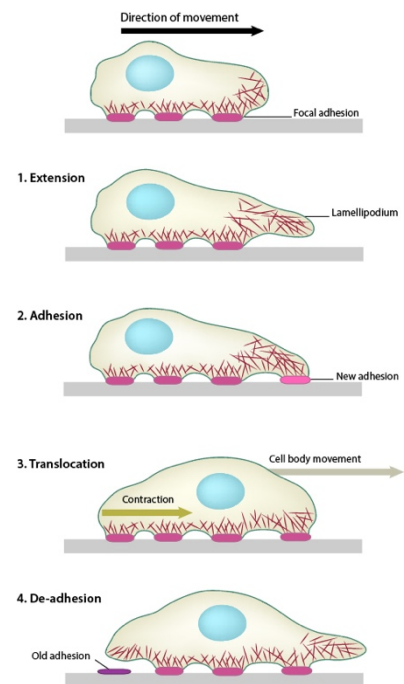
KEMOTAXI

Kemotaxi beskriver det fenomen där en cell medvetet vandrar mot en viss doftgradient (för en människa, tänk "bulldoft")

Bakteriegifter, ämnen från förstörda vävnadsceller eller makrofagutsöndrade kemokiner drar till sig neutrofiler genom en process som kallas för kemotaxi. Neutrofilerna påverkas på så sätt att de vandrar mot höga koncentrationer av kemotaktiska ämnen (infektionsområdet). Tack vare denna process kan en hel hord av neutrofiler att kravla ut ur blodkärlen mot det inflammationsområdet.

Kontinuerligt på neutrofilernas membran sitter kemokinreceptorer, vilka på så sätt känner av vilken del av cellen som får mest stimuli av kemokinerna (vilket håll som är rätt). Dessa receptorer är G-protein kopplade och kommer vid inbindning att bilda PIP_3 → omfördelning av cytoskelett → bildning av en **lamellipod** → rör sig framåt.

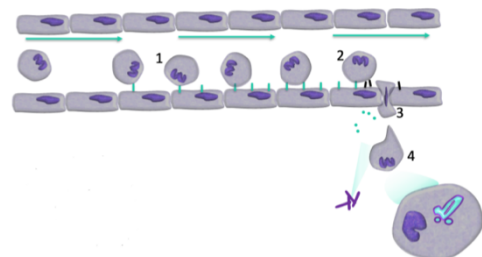
- » Kemoattraktant = Cellen attraheras av detta ämne
- » Kemorepellent = Cellen dras bort från detta ämne



EXTRAVASATION

Begreppet betyder "ta sig ur kärlet", vilket är precis vad leukocyter behöver göra vid en infektion. I kärlen strömmar blodet i en riktning och dess kärlväggar är glatta för att förhindra att ämnen fastnar. Vid en infektion kommer dock:

1. Endotelet att uppreglera selektiner (adhesionsmolekyl) på dess yta, vilket gör det "klibbigt". Desto närmare cytokingradienten, desto mer frekvent uttryck av selektin. Detta kommer skapa något som kallas för **rolling** och är mekanismen för inbromsningen av leukocyter i det strömmande blodet. **OBS! Rolling är en interaktion mellan ligand och receptor, vilket gör att det bara är leukocyter som kommer påverkas av detta.**
2. ICAM (adhesionsmolekyl) kommer också att uttryckas på endotelytan. Detta protein binder mycket hårade till leukocyterna och gör att cellerna helt och håller stannar upp. Detta steg kallas därför för **bindning**.



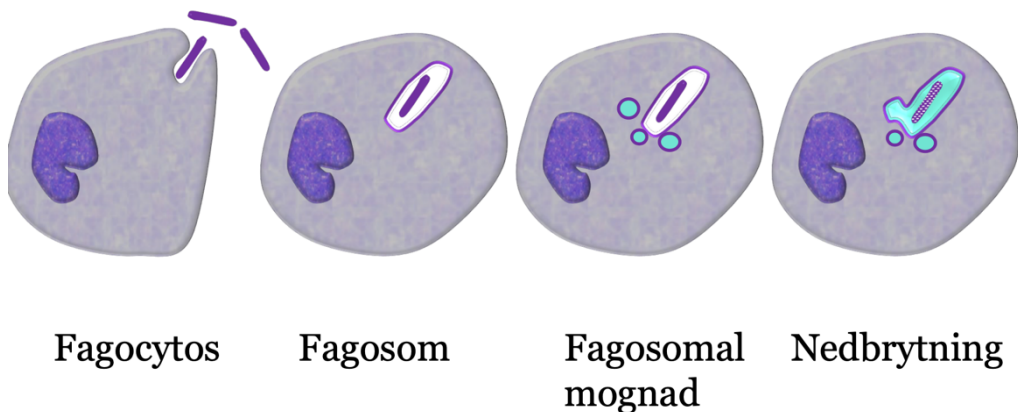
- Leukocyten tar sig emellan endotelcellerna in i vävnaden genom en process som kallas för **diapedes**. Neutrofila cellers segmenterade kärnor möjliggör denna passage när cellerna helt stannat upp. Efter att neutrofilerna har passerat är vägen mellan endotelcellerna "öppen".
- Väl inne i vävnaden sker **kemotaxi**.

FAGOCYTOS

Denna process upptäcktes genom att en rosentagg fördes in i en sjöstjärna och att celler då skyntades "attackera" rosentaggen.

Fagocytos (cellätning) innebär att en cell omsluter något (ex. en bakterie) genom endocytos och därefter bryter ned dessa partiklar. Fagocytprocessen regleras av receptorer som triggar omlagring av cytoskelettet så att cellmembranet kan omsluta patogenen. Väl inne i cellen bildas en **fagosom** (vesikel som omsluter bakterien). Denna fagosom kommer därefter sammansmälta med intracellulära enzymrika vesiklar kallade **lysosomer**, vilka tömmer sitt innehåll i den vesikel som vid detta lag kallas för **fagolysosom**. Lysosomerna innehåller även protonpumpar som upprätthåller det sura pH i fagolysosomen.

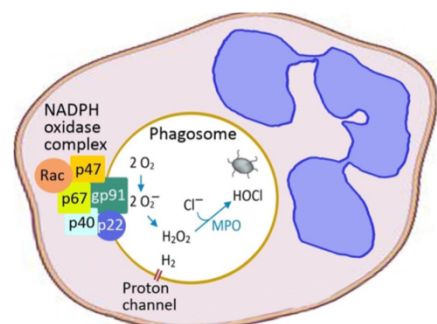
- » Neutrofiler är snabba på att fagocytera, men är väldigt små och kan därför inte fagocytera så mycket.
- » Makrofager är något långsammare, men kan å andra sidan fagocytera långt många fler partiklar.



NADPH-OXIDAS

När fagolysosomen mognar kommer aktiviteten av **NADPH-oxidaset** att uppregleras. Elektroner kommer då börja förflyttas från NADPH-oxidase-komplexet till syregasmolekyler, vilket i sin tur bildar en drös av reaktiva metaboliter (radikaler). Däribland **hypoklorit** (HOCl) och **peroxinitrit** (ONOO⁻), vilka reagerar med bakterien och ser till att den inte överlever. På bilden till höger visas en neutrofil, vilket är de celler som i högsta grad har detta enzymkomplex.

- » **Oxidative burst** = Hög omsättning och snabb frisättning av reaktiva syrgasarter (i fagolysosomen).
- » **ROS** – Reactive Oxygen Species, samlingsnamn för alla reaktiva syrgasarter



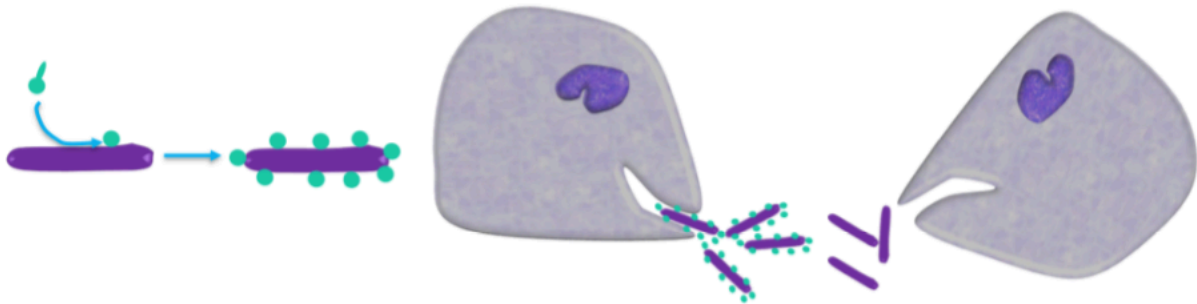
Folk med mutation i NADPH-oxidaset sägs lida av "Chronic granulomatous disease" (CGD) och har därmed dysfunktionella neutrofiler. Detta leder till att dessa personer är väldigt infektionskänsliga och därför jämt och ständigt behöver behandlas med antibiotika.

OPSONERING

För att immuncellerna ska kunna utföra deras uppgifter på ett tillfredsställande sätt måste fagocyterande celler kunna skilja mellan kroppsegna celler och patogener eller skadade celler. Det är därför av yttersta vikt att immunförsvaret vet hur de ska rikta in deras angrep mot rätt mål.

För det första ökar sannolikheten för fagocytos om partikeln har en ojämn yta och för det andra kommer det vid en inflammation bildas substanser som binder bakterierna till de fagocyterande cellerna och på så vis ökar fagocytosen. Dessa substanser som ökar förmågan till fagocytos av bakterier eller andra partiklar kallas för **opsoniner**, där de två vanligaste är:

- » Antikroppar (IgG) → Fcγ-receptor
- » Komplement (C3b) → CR3-receptorer



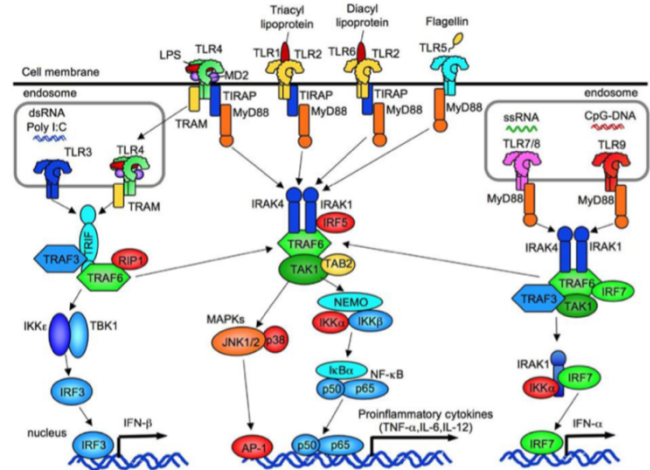
PATTERN RECOGNITION RECEPTORS (PRR)

Immunceller har receptorer som märker av specifika ligander associerade med patogener eller fara. Liganderna, PAMPs (exogena, från patogenet) eller DAMPs (endogena, kopplade till lyserade kroppsegna celler, t.ex. fritt ATP), binds in till PRRs. Effekten av interaktion mellan PAMP/DAMP och PRR (som toll-like-receptor och nod-like-receptor) blir frisättning av cytokiner, kemokiner och antimikrobiella peptider.

- » MAMP = microb-associated molecular patterns
- » DAMP = danger-associated molecular patterns

TOLL-LIKA RECEPTORER (TLR)

TLR kan bilda homo- och heterodimerer där vi får ett intracellulärt svar vid inbindning till olika virulensfaktorer. Dessa receptorer finns både i cellmembranet, såsom TLR-4 som interagerar med LPS (från gram negativ-bakterie), och på insidan av fagosommembranet som exempelvis TLR-3, -7 och -9 vilka binder in RNA och DNA från nedbrutna bakterier. Effekten av den inbundna liganden transkription av proinflammatoriska cytokiner.



Den intracellulära signalvägen kan skilja sig en del från de olika receptorerna, men gemensamt är att nästintill alla receptorer har MyD88 som adaptorprotein. Vid ligandbindning bildas en kinaskaskad av fosforyleringar, där proteinkomplexet NF-κB (transkriptionsfaktor) aktiveras vid fosforylering av I-κB (= märks för nedbrytning). NF-κB har en viktig betydelse för transkriptionen av flera cytokiner, genom inbindning till element på DNA.

- » Idag finns 10 stycken upptäckta TLR

NOD-LIKA RECEPTORER

Dessa har, likt TLR, en hästskoliknande struktur som kan binda in ligander. Dessa receptorer finns också i homo- eller heterodimerer, men lokaliseras endast i cytoplasman där de bevakar om patogener finns. På det sättet utgör de nod-lik receptorer cellens sista försök till att bekämpa patogenen. Vid aktivering av receptorerna kommer deras inbyggda kaspas-1 att klyva och aktivera IL-1β. IL-1β har både para- och endokrina effekter, där de parakrina effekterna aktiverar celler av samma typ genom IL-1R och de endokrina effekterna stimulerar feber.

- » Idag finns 20 stycken kända Nod-lik receptorer

CYTOKINER

Cytokiner är små lösliga proteiner som kan utsöndras från flera olika typer av celler. Vid en infektion kommer kroppen uppreglera produktionen av cytokiner för att försvara kroppen mot den patogen eller skada den ställts mot. Detta gör den genom vid ökad stimulering av TLR

KEMOKINER

Cytokiner med kemotaktiska egenskaper, vilka bildas på liknande sätt som andra cytokiner. Detta innebär stimulering av G-proteinkopplade receptorer som leder till aktivering av NF-κB. Två kända kemokiner är:

- » **IL-8** – Inducerar kemotaxi för neutrofiler
- » **MCP-1** – Inducerar kemotaxi för monocyter

VIKTIGA CYTOKINER KOPPLAT TILL DET MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET

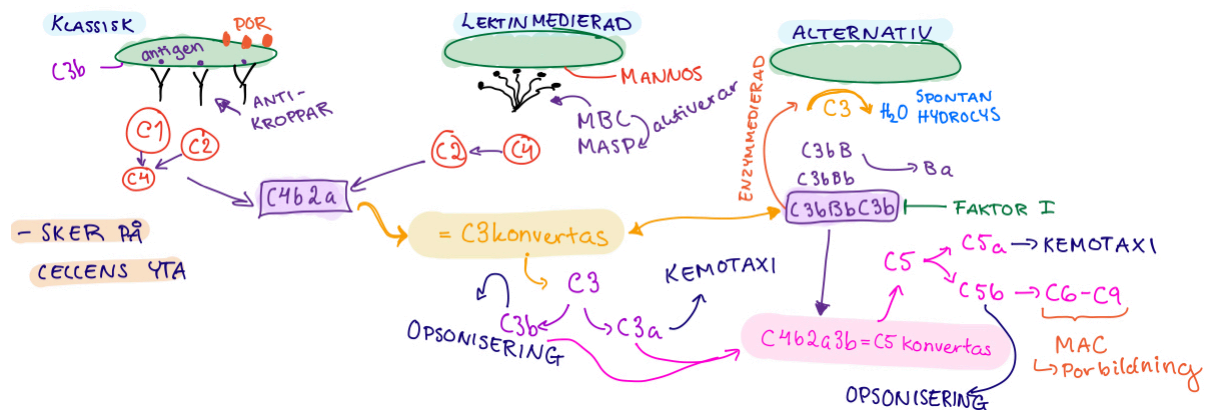
- » **TNF-α** är systemisk och inducerar apoptos

- » **IL-6** är systemisk och signalerar till levern att uppreglera produktionen av akutfasproteiner
- » **IL-1** är både para- och endokrin och ger upphov till feber
- » **IL-10** har antiinflammatoriska effekter, vilket är viktigt för att inflammationen ska avta efter immunförsvarets ingrepp
- » **IFN-α och β** utsöndras från celler vid virusinfektion

HUMORAL IMMUNITET

KOMPLEMENTAKTIVERING

Det finns tre olika aktiveringsvägar (alla äger rum vid bakteriens cellyta) för att aktivera komplementproteiner, vilka är B, C1-C9 samt D. Alla dessa proteiner är **proteaser** och kan på så vis aktivera varandra genom klyvning → kaskad. Dessa proteiner utgör komplement och förstärkning till immunförsvaret och syntetiseras från första början i levern, för att sedan cirkulera runt i kroppsvätskor till dess att de aktiveras.



KLASSISK

1. Vid inbindning av antikroppar till en bakteriers antigen kommer C1 att aktiveras
2. C1 klyver i sin tur C4 till C4a och C4b, där C4b i kombination med C1 klyver C2 till C2a och C2b
3. C2a och C4b kan därefter slås ihop och bilda komplexet C4b2a, vilket även kallas för **C3-konvertas**

LEKTINMEDIERAD

1. Bakteriernas cellmembran består av mannos, till vilket **mannosbindande lektin** (MBL) binder och på så vis aktiverar MASP.
2. MASP klyver i sin tur C4 till C4a respektive C4b samt även C2 till C2a och C2b
3. C2a och C4b kan därefter slås ihop och bilda komplexet C4b2a, vilket även kallas för **C3-konvertas**

ALTERNATIV

1. C3 är självt en instabil molekyl som kan spontant sönderfalla vid en yta och på så vis bilda C3a och C3b genom hydrolys (i närheten av vatten).
2. C3b kommer därefter att bilda komplex med faktor Bb och bilda C3Bb, vilket också är ett **C3-konvertas** som nu enzymatiskt hjälper till att klyva C3 till C3a och C3b.
3. Vid ökad mängd kluven C3 kan komplexet C3bBbC3b bildas, vilket även kallas för **C5-konvertas**
4. Faktor H och I har förmåga att hämma denna komplexbildning och därmed förhindra en autolys av kroppsegna celler. Denna förmåga har inte bakterier och kan därför inte motstå kommande steg.

C3-KONVERTAS → MAC

1. C3-konvertas klyver C3 till C3a och C3b, där C3b tillsammans med C4b2a kan bilda komplexet C4b2a3b, vilket även kallas för **C5-konvertas** (samma funktioner som det andra C5-konvertaset).
2. Detta komplex klyver C5 till C5a och C5b, där C5b tillsammans med C6-C9 bildar **membran attacking complex (MAC)**.
3. MAC har i uppgift att bilda porer i bakteriemembranet, vilket gör att den slutligen lyserar.

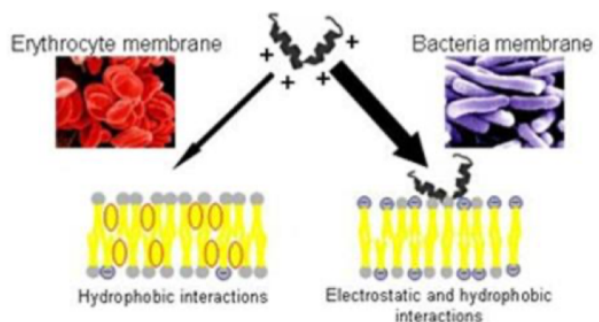
OLIKA KOMPLEMENTPROTEINERS FUNKTION

- » C3a & C5a – Rekryterar andra immunceller genom kemotaxi. **OBS! Dessa ämnen är kemoattraktanter, men INTE kemokiner**
- » C3b & C5b – Opsonisering

ANTIMIKROBIELLA PEPTIDER (AMP)

Antimikrobiella peptider är små samt katjoniska (positiva), och kan på så sätt reagera och förstöra/punktera mikrobers negativt laddade membran. De produceras av neutrofiler, epitelceller och många fler vid stimuli av mikrobiella produkter eller cytokiner, och har alltså toxiska effekter mot många mikrober. Två exempel på AMP är:

- » Defensiner
- » Katelcidiner



ADAPTIVT IMMUNFÖRSVAR

Det adaptiva immunförsvaret är ett specifikt försvar med förmåga att bekämpa en viss specifik antigen. En **antigen** är ett fragment/peptid som kommer från proteiner kopplade till exempelvis bakterier, virus, parasiter eller allergener. Till det adaptiva försvaret hör **B- och T-celler**.

ANTIGENPRESENTERNADE CELLER (APC)

Det finns i huvudsak tre APC i den mänskliga kroppen:

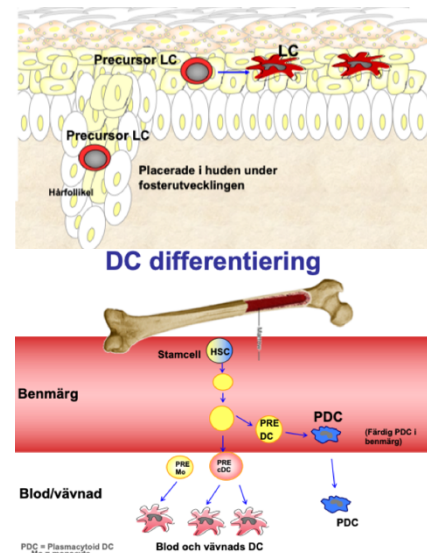
- » **Dendritceller** är fagocyterande celler med antigenpresenterande egenskaper och är de mest professionella antigenpresenterarna. Deras funktion är att aktivera specifika T-celler som svarar på det presenterade antigenet.
- » **Makrofager** är kroppens storätare och städare (fagocyterar) kroppen från döda celler och patogener. Risker med dem är att de bryter ned smittämnet för mycket, vilket i sin tur gör det sämre att presentera.
- » **B-celler** producerar antikroppar (immunglobuliner) med förmåga att binda in till antigenet. När en B-cell uppvisar ett antigen för en T-cell kallas detta för **fokuserad antigenpresentation**.

DENDRITCELLER

Dendritiska celler vaktar vår kropp genom att cirkulera i bland annat hud, slemhinna, blod och annan vävnad. Deras mål är att fånga upp smittämnen så tidigt som möjligt för att först fagocytera dem, för att sedan presentera dem för det adaptiva immunförsvaret i sekundära lymfoida organ. Till de lymfoida organen förflyttar sig DC genom lymfa. **OBS! Makrofager rör sig INTE till lymfoida organ utan presenterar istället direkt i vävnaden.**

OLIKA TYPER

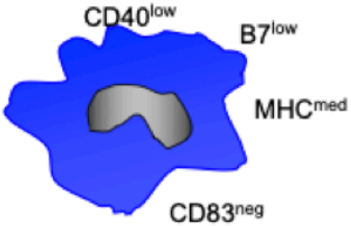
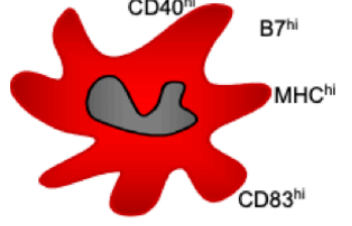
- » I huden kallas de dendritiska cellerna för **Langerhans celler** och produceras i epidermis av hematopoetiska prekursorceller (PRE LC) under fosterutvecklingen.
- » I övrig vävnad och blod kallas de för myeloida DC (**MDC**) eller konventionella DC. Dessa bildas också från hematopoetiska prekursorceller, vilket kan vara dendritiska prekursorer (PRE cDC) eller monocyter (PRE Mo). Bildningen av dermala DC (i dermis) och submucosa DC (i slemhinnan) genomförs under fosterutvecklingen.
- » Plasmacytoida DC (**PDC**) är även de en typ av DC, men betydligt mer ovanliga. Även dessa bildas från prekursorceller, en skillnad är att dessa differentieras klart i benmärgen innan de förs ut i blodet.



MOGNAD

De dendritiska cellerna kan antingen vara **mogna** eller **omogna**, vilket påverkas deras lokalisering i kroppen.

- » En **omogen DC** patrullerar i sin vävnad (överallt i kroppen) och inväntar intrång av en patogen. Den har **hög förmåga** att ta upp antigen, men **låg förmåga** att aktivera T-celler.
- » En **mogen DC** har fagocyterat en patogen och uttrycker ett fragment av denna på dess cellyta. De mogna DC kommer även röra sig mot sekundära lymforgan, vilket bland annat kan vara lymfkörtlar för att presentera antigenet för det adaptiva immunförsvaret. Dessa har **lägre förmåga** att ta upp antigen, men en **högre förmåga** att aktivera T-celler. Likt bilden nedan visar kommer dessa DC även ha en hög koncentration av B7 på deras cellyta, vilket är en viktig signal vid aktiveringen av Th.

 Omogen DC	 Mogen DC
- Hög förmåga att ta upp antigen - Låg T-cells aktiverings förmåga → låg nivå av B7 och CD40 - Patrullerar runt i vävnad och letar efter patogener	- Lägre förmåga att ta upp antigen - Hög T-cells aktiveringsförmåga → hög nivå av B7, CD40 samt MHC uttryck - Mognar i lymfsystem efter fagocytering

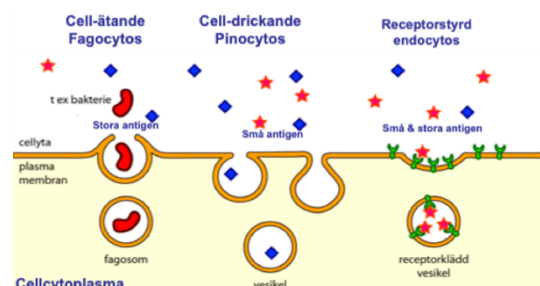
FAKTORER SOM INDUCERAR DC MOGNAD

FAKTOR	EXEMPEL
Patogen	Vissa virus och bakterier
TLR ligander	MAMP och DAMP, vilket bland annat kan vara dubbelsträngat DNA eller LPS
Inflammatoriska cytokiner	TNF- α , IL-1, IL-6

ANTIGENUPPTAG

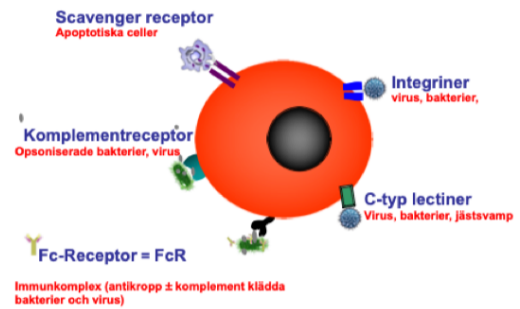
Antigen kan tas upp av APC genom tre huvudvägar:

- » **Fagocytyt** – Stora ämnen omsluts och en fagosom bildas
- » **Pinocytyt** – Små ämnen omsluts och en vesikel bildas



- » **Receptormedierad endocytos** – Den vanligaste vägen, som både tar in stora och små ämnen, där ämnena binds till receptorer → bildas en receptorbeklädd vesikel. Det finns olika typer av receptorer som binder in till olika typer av antigen:

- Scavenger receptorer, binder apoptotiska kroppar
- Komplementreceptorer, binder opsoniserade bakterier/virus
- Fc-receptorer, binder immunkomplex (antikroppbeklädda bakterier/virus)
- Integriner, binder virus/bakterier



ENDOCYTOS HOS APC

TYP AV ENDOCYTOS	DENDRITISK CELL	MAKROFAG	B-CELL
Receptormedierad endocytos	+	+	+
Fagocytos	+	+	-
Pinocytos	+	+	+
Macropinocytos	+	-	-
Slutsats	Bäst utrustad	Saknar en upptagsväg	Något begränsad

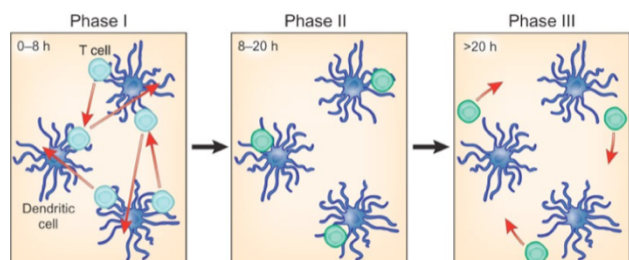
ANTIGENPROCESSING

T-celler kan inte känna igen ett antigen i dess naturliga form, vilket kräver att de bryts ned till små peptidfragment. Dessa fragment kan förutom antigen även kallas för **epitoper**. Efter dess nedbrytning binder antigenet till MHC-molekyler för att kunna presenteras på APCs cellyta. **Det finns två olika sätt att presentera antigen på.**

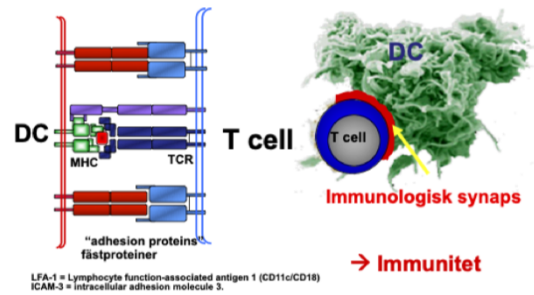
INTERAKTION DC OCH T-CELL

Denna interaktion kan delas in i tre faser:

1. Första fasen utgörs av att DC letar efter T-celler med överensstämmande TCR till den presenterande antigenen.
2. Andra fasen utgörs av själva interaktionen mellan DC och de "rätta" T-cellerna.
3. Under den tredje fasen släpper T-cellerna och börjar att proliferera samt differentiera till effektor- och minnesceller.



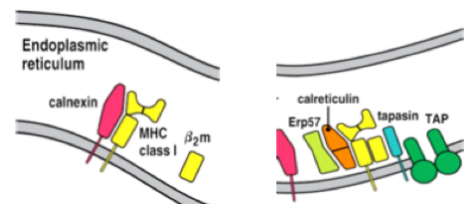
Det finns två olika klasser av MHC, där **klass I** finns hos alla kärnbärande celler och **klass II** endast finns hos APC. Dessa MHC kommer att binda till T-celler (förklaras nedan), vilket skapar en immunologisk synaps där MHC binder till en T-cellsreceptor (TCR) som är ansvarig för igenkänning av antigener bundna till MHC. Utöver denna interaktion kommer även adhesionsproteiner binda till varandra för att förstärka inbindningen.



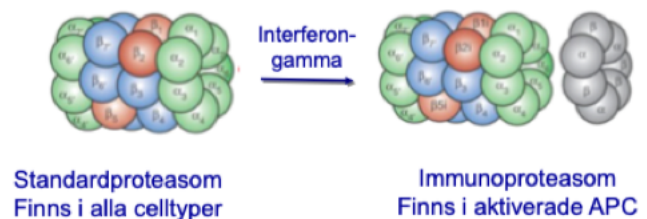
MHC KLASS I

Den **klassiska vägen** som denna väg kallas avser när antigener producerats inne i cellens cytosol. Detta kan vara en följd av en infektion där patogenens proteiner börjat produceras inuti cellen. **Denna väg kan ske hos ALLA celler med kärna.**

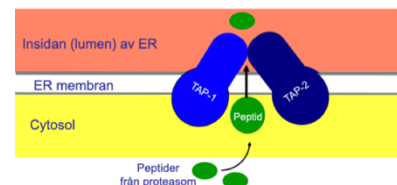
1. MHC klass I är en molekylstruktur som produceras i ER och består av en lång alfa-kedja som till en början stabiliseras av **calnexin** innan en beta-del binds in och stabiliserar.
 $\alpha 1$ och $\alpha 2$ bildar den peptidbindande fickan. Efter att MHC I släppt calnexinet binder det till hjälparproteiner som för molekylerna till **TAP-porten**, där den binder in via **tapasin**.



2. Proteinerna kommer NOGRANT att brytas ned till små peptider av cellens proteasom. Proteasomens funktion kan regleras vid immunaktivering, vilket förändrar dess proteolytiska egenskaper. Detta gör att fler peptider som kan binda MHC I bildas.



3. De korta peptiderna förs därefter in i ER genom en TAP-port bestående av två proteiner. Denna bort släpper endast igenom peptider som är mellan 8–11 aa långa.
4. Väl inne i ER laddas MHC I med peptiden, som tillsammans därefter för till cellytan för att presentera sin antigen till en CD8+ T-cell, vilket är **cytotoxiska T-celler** (mördarceller). **CD8** är ett protein med uppgift att stabilisera interaktionen mellan den infekterade cellen och Tc.



Skulle en peptid INTE binda in till MHC I så kommer denna att skickas till lysosomen för nedbrytning.

MHC KLASS II

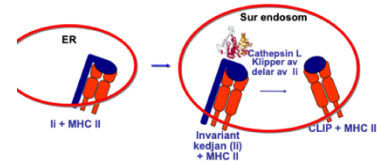
Denna väg avser när smittämnet tas upp genom endocytos och bryts ned av proteaser inuti endosomen. Stort spann råder mellan vilka peptider som kan binda in. **Denna väg kan enbart ske hos APC.**

1. MHC klass II är en molekylstruktur som produceras i ER och består av en alfa-kedja och en beta-kedja, där $\alpha 1$ och $\beta 1$ utgör den peptidbindande fickan. Nyproducerade MHC II skyddas av en struktur kallad

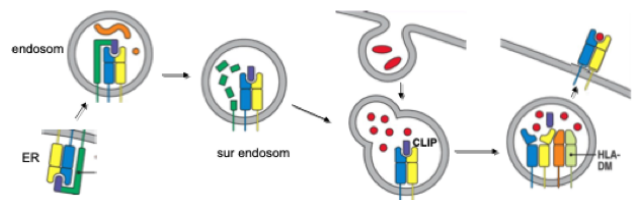
invariantkedjan, som både stabiliserar molekylen samt förhindrar den från att binda in till kroppsegna ämnen.

2. Inuti endosomerna kommer pH vara lågt, vilket kommer att aktivera fler proteaser. Däribland **kathepsin**. Dessa proteaser kommer att bryta ned det endocyterade smittämnet till antigenpeptider på omkring 24 aa långa.

3. Till de sura och enzymatiskt aktiva endosomerna kommer sedan den nybildade MHC II (tillsammans med dess inbundna invariantkedjan) att föras. Där klipper kathepsin bort en del av kedja så att endast **CLIP och MHC II återstår**.



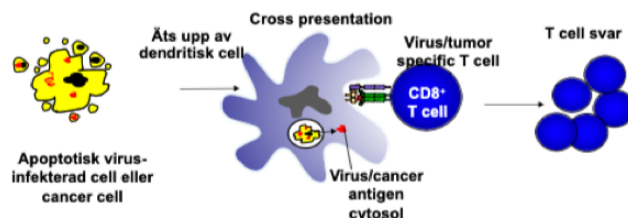
4. Därefter kommer ett komplex kallat **HLA-DM** (hjälpprotein) att binda in, vilket får CLIP att lossna och på så vis möjliggör **inbindning** av antigenpeptiden. Efter det att antigenet bundit till MHC II är det redo att föras till cellytan för presentation till CD4+ T-celler, vilket är **hjälp T-celler**. **CD4** är ett protein med uppgift att stabilisera interaktionen mellan den presenterande cellen och Th.



Skulle MHC II-molekylerna vara ostabila sänds de raka vägen till lysosomen för nedbrytning.

KORS-PRESENTATION

Detta är en undantagsväg som är värd att känna till. Kors-presentation betyder att en cell tar en annan cells arbete och presenterar det som sitt eget. **Ett exempel** är om en DC fagocyterar en pågående presenterande cell (som håller på att gå i apoptos). DC tar därmed över dess arbete och fortsätter med den klassiska vägen som slutligen signalerar till CD8+ T-celler.

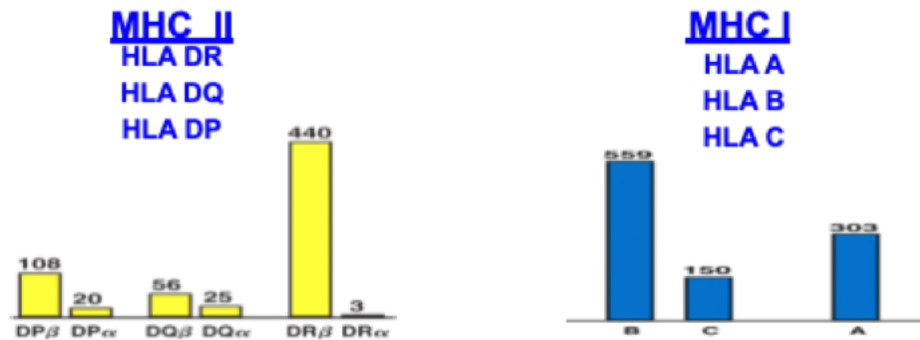


GENETISK VARIATION HOS MHC

I och med att det finns en polymorf skillnad av MHC-molekylerna bland befolkningen gör detta att det även finns en viss skillnad i vilka antigen som kan bindas in. Detta leder i sin tur till ytterligare en skillnad i vilka antigen respektive människa är skyddad mot. Det är således fördelaktigt att ha en stor variation av möjliga MHC-molekyler, där en människa minst har tre varianter av MHC I respektive II. Detta beror av varje individs alleluppsättning, vilken ärvs av båda föräldrarna och är **co-dominanta**. Co-dominant innebär att ingen allel slår över någon annan.

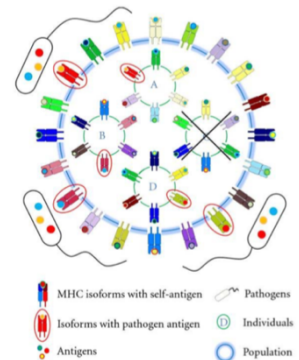
MHC I består av en lång alfa-kedja (samt en beta-del som bildas på annat sätt) som kan koda av tre olika alleler; HLA A, B eller C. Dessa finns i sin tur i en mängd olika polymorfa varianter liksom bilden nedan visar.

MHC II består av en alfa- och en beta-kedja, där respektive kedja kan kodas av tre olika alleler; HLA DR, DQ eller DP. Dessa finns också i en mängd olika polymorfa varianter som bilden nedan visar.



MHC PÅ POPULATION-/INDIVIDNIVÅ

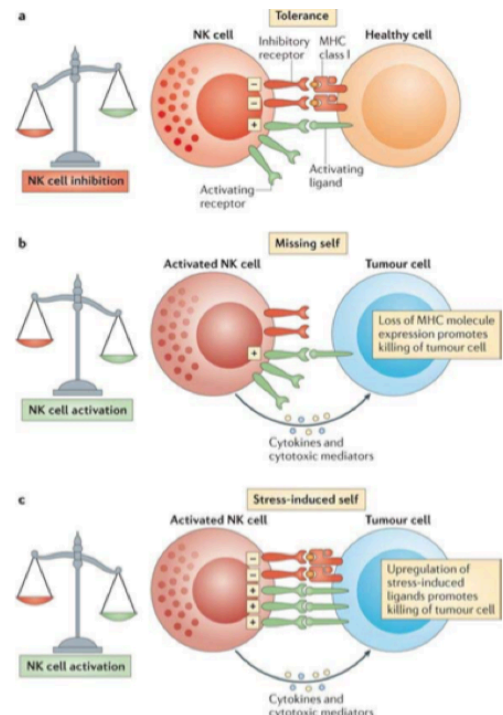
Evolutionen av MHC-gener och alleler drivs av behovet att maximera mångfalden i antigenets inbindande ficka, för att möjliggöra ett maximum av igenkänning av potentiella patogener. Detta minimerar risken att en patogen skulle kunna utplåna en hel population genom att utveckla peptider som inte kan bli inbundet av någon MHC-molekyl. Detta illustrerar bilden till höger. En enskild individ besitter inte särskilt många olika MHC-molekyler, men är med och bidrar till den enorma mångfalden av MHC-molekyler i populationen.



NK-CELLER

På NK-celler sitter KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), vilka kan binda till MHC I med presenterande antigener, samt även aktiverande receptorer.

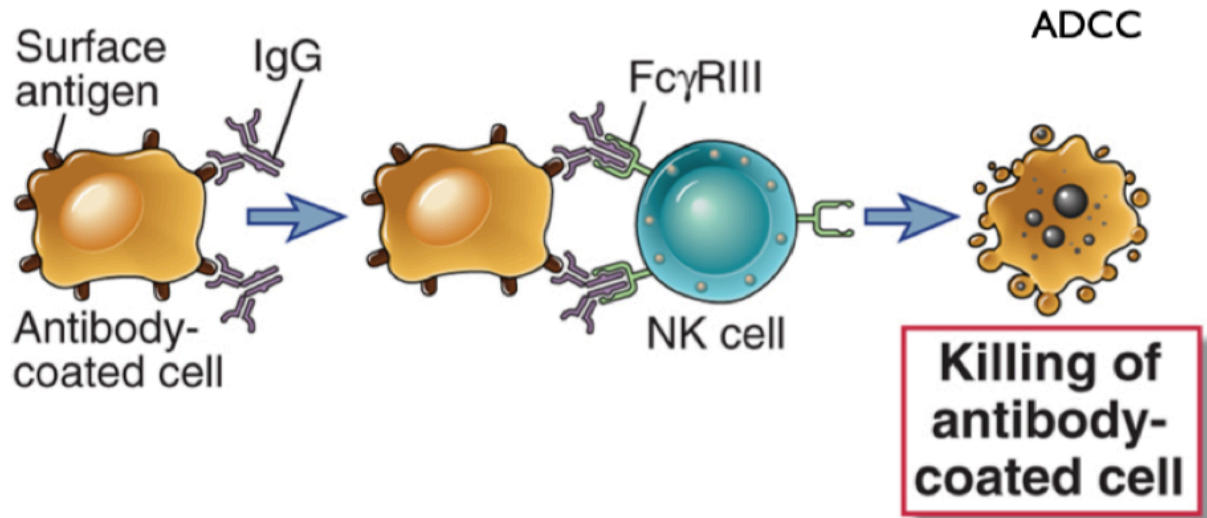
- » Vid inbindning till MHC I och få aktiveringsligander kommer NK-cellen förbli inaktiv. Detta tyder på att målcellen är **FRISK** och därmed inte behöver dödas.
- » Vid avsaknad av MHC I på målcellen, och därmed enbart inbindning till aktiveringsligand (oavsett hur många) kommer NK-cellen att aktiveras. Detta beror på att vissa patogener utvecklat en förmåga att skydda sig mot de cytotoxiska T-cellerna genom att nedreglera MHC I, vilket NK-celler istället aktiveras av (understödjer Tc). Detta tyder på att målcellen är **INFEKTERAD** och behöver dödas.
- » Vid fortsatt uttryck av MHC I, men med en stark uppreglering av aktiveringsligander på målcellens cellyta så kommer NK-cellen att aktiveras. Aktiveringsliganderna uttrycks i högre grad när cellen



utsätts för stress och signalerar därför till omgivningen att den är **INFEKTERAD** och behöver dödas.

ANTIKROPPSMEDIERAD CELLULÄR CYTOTOXICITET

NK-celler kan även aktiveras och döda celler som har blivit opsoniserade av IgG-antikroppar. Detta görs genom att IgGs Fc-del binder in till Fc γ -receptorn på NK-cellen.



Hur NK-celler tar död på olika celler fungerar på samma sätt som för cytotoxiska T-celler. Läs därför detta under rubriken *Cytotoxiska T-celler*.

B-CELLER

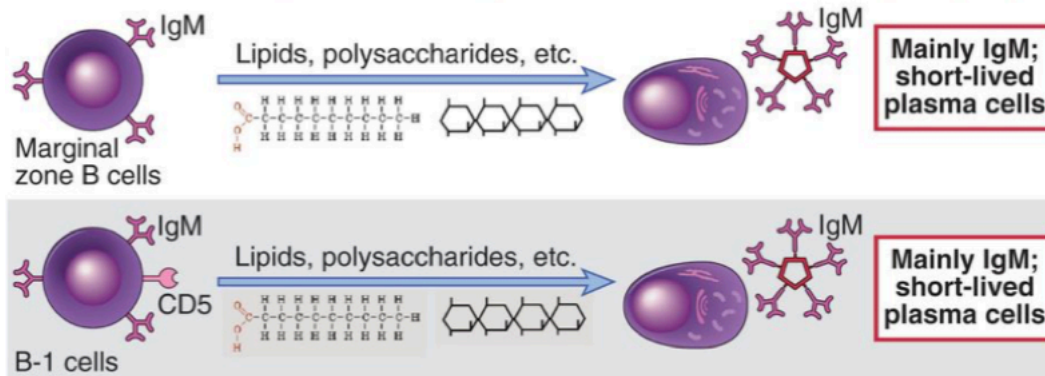
B-celler har flera olika funktioner:

- » Producerar antikroppar
- » Aktiverar T-celler genom presentation av antigen

INNATE-LIKNANDE B-CELLER

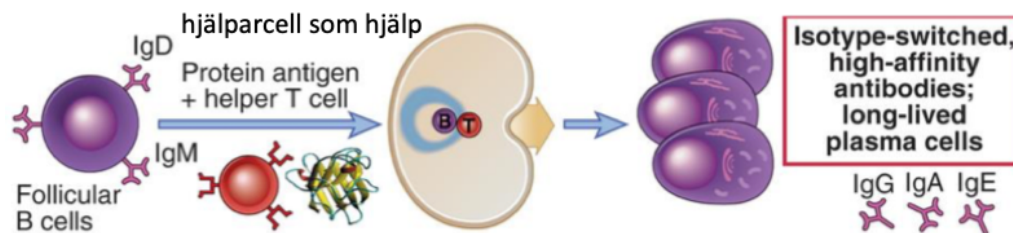
Dessa B-celler har det hittills endast forskats om i mus och är därför inte av största vikt att kunna. Dem är viktiga i det tidiga infektionsskedet och för att upprätthålla homeostasen i kroppen. Detta gör dem genom att "städa bort" skräp i kroppen som annars skulle kunna bidra till en miljöförändring, vilket dem gör genom att binda deras antikroppar till det ämne som ska städas bort (kan även vara kroppsegna ämnen).

De karakteriseras av **låg affinitet**, **snabb respons** och **inget minne**, vilket skiljer dem markant från de follikulära B-cellerna. Dessa B-celler är även helt **OBEROENDE** av T-celler för att aktiveras. Av denna B-cellstyp finns två olika celler, marginalzons- och B1 B-celler, där båda är **kortlivade**, reagerar på lipider och polysackarider samt producerar IgM.



FOLLIKULÄRA B-CELLER

Till skillnad från de ovannämnda B-cellerna är dessa både vanliga och välstuderade. De utgör en viktig del i den senare delen av en infektion och vid upprepade infektioner. De karakteriseras av **hög affinitet**, **långsam respons** och att de **utvecklar ett minne**. De är helt **BEROENDE** av T-celler för att aktiveras och blir då till **långlivade** plasmaceller. T-hjälparceller och antigen tillsammans möjliggör proliferation och differentiering av follikulära B-celler.

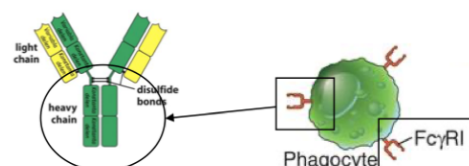
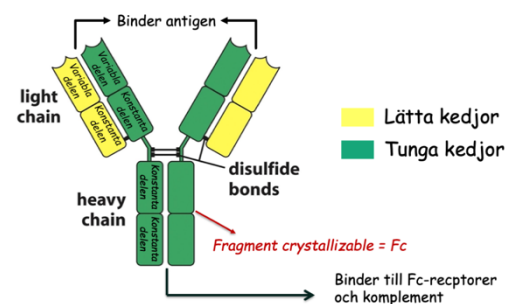


ANTIKROPP

- » TVÅ lätta kedjor, där EN lätt kedja består av en variabel och en konstant del.
- » TVÅ tunga kedjor, där EN tung kedja består av en variabel och tre konstanta delar.

Den **variabla delen** på både den tunga och lätta kedjan skapar en bindande yta dit antigen kan binda och den **konstanta delen** på de två tunga kedjorna bildar **fragment crystallizable (Fc)**, vilken kan binda till Fc-receptorer och komplement. Det finns olika Fc-receptorer för olika isotyper av antikroppar där:

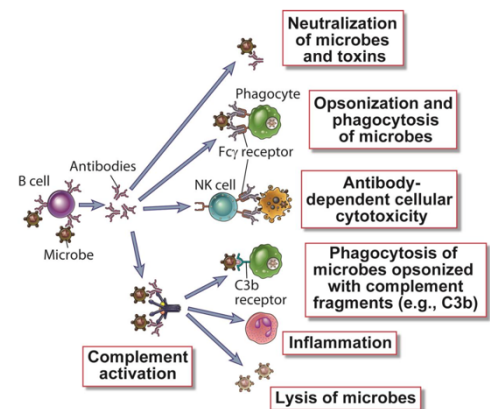
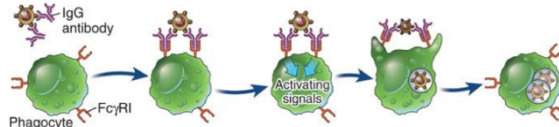
- » Fc (G)amma-receptor binder IgG
- » Fc (E)psilon-receptor binder IgE
- » Fc (A)lfa-receptor binder IgA



ANTIKROPPARS FUNKTIONER

I stora drag är antikroppars uppgift att oskadliggöra patogener (+), men de kan även bidra till vävnadsskada om de inte kontrolleras (-). Nedan följer sex funktioner antikroppar har:

1. Binder in till mikrober och toxiners receptorer och neutraliserar på så vis deras verkan. Detta på grund av att mikroberna behöver deras receptorer för att kunna verka.
2. Opsoniserar mikrober, vilket möjliggör inbindning av fagocyter via Fc-receptorn. Fc-receptorernas signaler aktiverar fagocyten → mikrob äts upp och förstörs.



3. NK-celler binder till antikroppens Fc, samtidigt som antikroppen är bunden till en patogen. Resulterar i NK-cells medierad celldöd.
4. Aktiverar komplement
 - a. C3b opsoniserar mikroben, vilken binder till C3b-receptorer på en fagocyt → mikrob äts upp.
 - b. C5a verkar inflammatoriskt och rekryterar andra celler genom kemotaxi.
 - c. Bildar MAC-komplex, vilka lyserar mikrober.

ISOTYPER

En B-cell kan under sitt liv byta (switch) isotyp på den antikropp den producerar med bibehållen antigenspecificitet. Detta innebär att Fc-delen kan ändras.

IMMUNGLOBULIN D

Den första antikroppen som bildas, vars enda funktion är att signalera att B-cellerna är aktiva.

IMMUNGLOBULIN M

Tillsammans med IgD är IgM den första isotypen att uttryckas från en aktiverad B-cell. Således utgör IgM en viktig del i det tidiga försvaret mot patogener och för att upprätthålla homeostasen.

- » Bra komplementaktiverare
- » Kan själv verka som opsin och neutraliserande antikropp
- » Innate-liknande B-cellers enda antikropp

IMMUNGLOBULIN G

Denna antikropp bildas vid ett normalt immunförsvar och kommer genom åren att ackumuleras som immunologiskt minne. Just därav är IgG den dominerande antikroppen i cirkulationen.

- » Bra komplementaktiverare
- » Bra opsin för fagocyttering av mikrober

IMMUNGLOBULIN E

- » Till skillnad från IgG finns dessa generellt i extremt låga nivåer i cirkulationen
- » IgE är en antikropp kopplad till svar mot parasiter och allergiska reaktioner
- » Inducerar histaminfrisättning från mastceller (genom att korsbinda Fc Epsilon-receptorer)

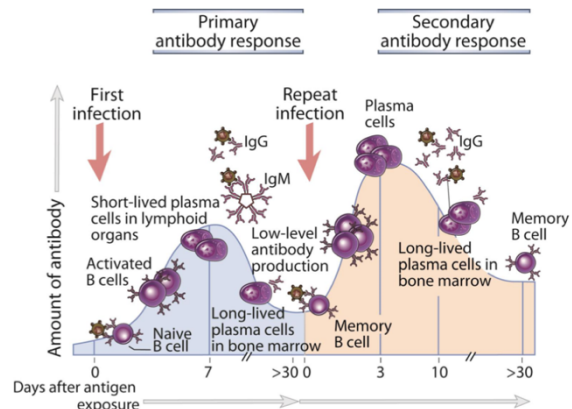
IMMUNGLOBULIN A

IgA är den dominerande antikroppen i tarmen och unikt för denna antikropp är att den kan färdas över epitel. I tarmen så håller den immunattacker mot bakteriefloran i schack.

PRIMÄRT OCH SEKUNDÄRT ANTIKROPPSSVAR

Vid en först infektion skapas ett **primärt antikroppssvar**. IgM kommer snabbt att svara på patogenen, men det dröjer i upp emot sju dagar innan IgG når sin topp. B-cellerna aktiverats under dessa dagar och differentierar till kortlivade plasmaceller i sekundära lymfoida organ. Därefter sjunker mängden antikroppar då infektionen bekämpats, samtidigt som långlivade plasmaceller bildas i benmärgen. Även B-minnesceller kommer att bildas och baslinjen av antikroppar kommer att ha ökat.

Vid en återkommande infektion skapas ett **sekundärt antikroppssvar**. Toppen av antikroppar (främst IgG) uppnås nu redan efter tre dagar ock bekämpar således patogenen ännu snabbare. Observera även denna gång att basmängden antikroppar ökat, vilket ser till att kroppen är mer utrustad för återkommande patogen.



Egenskap	Primär Respons	Sekundär Respons
Pik av antikroppar	Lägre	Högre
Antikropps Isotyp	Oftast IgM > IgG	Relativ ökning av IgG och under vissa omständigheter även IgA/IgE
Antikropps affinitet	Lägre genomsnittlig affinitet	Högre genomsnittlig affinitet
Inducerat av	Alla immunogener	Endast antigener

ANTIROPENS IGENKÄNNINGSFÖRMÅGA

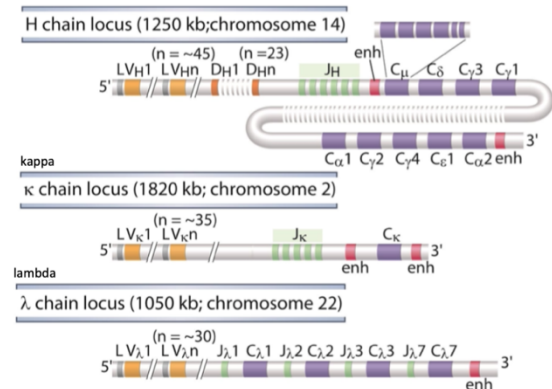
Antikroppar är proteiner och kodas således av gener, men trots att det humana genomet endast består av 25 000 gener kan det bildas omkring 10^{11} olika antikroppar. Detta beror på att det är flera komponenter som bidrar till mångfalden:

- » Tunga och lätta kedjor kombineras till en antigenbindande klyfta, vilka kommer vara identiska på hela antikroppen.

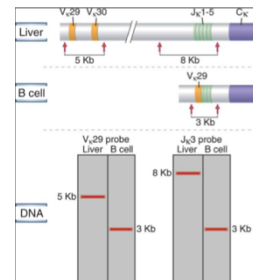
- » Varje kedja kodas av flera gensegment, vilka slumpmässigt sätts ihop till en gen. Detta kallas för **VDJ-rekombination** och sker i benmärgen vid B-cellsutvecklingen med hjälp av **VDJ-rekombinas**.
- » Efter varje VDJ-rekombination kommer det även ske en **addering eller subtrahering av nukleotider**
- » Segmenten trimmas och sätts slumpmässigt ihop till unika gener för varje enskild B-cell-

ORGANISATIONEN AV HUMANT IMMUNGLOBULIN-LOCI

Vid bildandet av antikroppar viss det tre variabla loci (platser) på det humana genomet. På bilden till höger markeras dessa i **orange** (V), **rött** (D) och **grönt** (J), vilka slumpmässigt kommer att kombineras och på så vis ge upphov till en mängd olika TUNGA kedjor. Detta kallas för **combinatorial diversity** (kombinatorisk mångfald), och kan ge upphov till 10^6 olika kombinationer. De konstanta delarna, vilka kännetecknar samt är lika hos alla antikroppar, har markerats med **lila** (C).

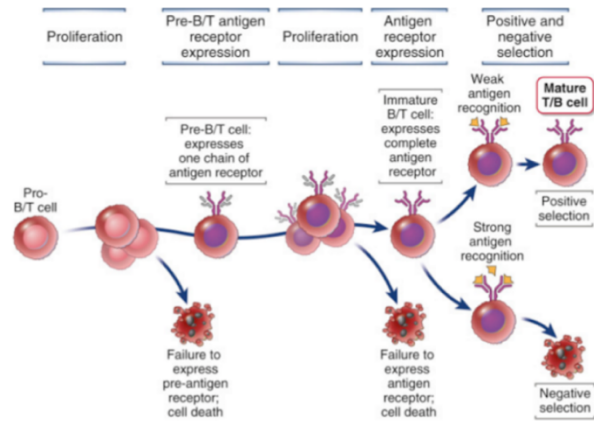


- » För de lätta kedjorna rör det sig om en VJ-rekombination, vilket kan ske av två olika gener från två olika kromosomer. I vanliga fall används Kappa-kedjan, men skulle denna inte fungera kommer lambda-kedjan att transkriberas istället. **Obs! Det är antingen den ena eller den andra, ALDRIG båda samtidigt.**
- » Likt tidigare nämnt kommer det efter rekombinationen behöva göras adderingar och/eller subtraheringar av nukleotider för att ett funktionellt mRNA ska kunna skapas. Detta kallas för **junctional diversity**.
- » **Junctional diversity + combinatorial diversity = 10^{11} möjliga kombinationer**
- » När en B-cell mognar kommer dess totala mängd DNA att minska (pga. VDJ-rekombination). Detta kan användas för att påvisa om en B-cell är mogen eller omogon med hjälp av en gelelektrofores, där den mogna B-cellens DNA är kortare och därmed kommer ta sig längre i gelen än vad den omogna B-cellens DNA kommer att göra.

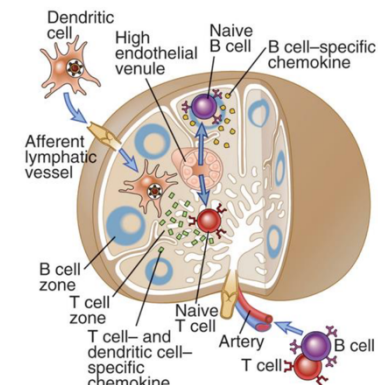


UTVECKLING AV B-CELLEN

Från att vara en stamcell till en aktiverad plasmacell som producerar antikroppar sker några steg på vägen. Processen är **densamma för T-celler** men skillnaden att de inte uttrycker just Immunglobulin receptorer samt att det sker i **thymus**.



1. Till en början kommer Pro-B-celler att uttrycka sina tunga kedjor. För att bilda Pre-B-celler kommer en surrogat lätt kedja att uttryckas. **Lyckas** pre B-cellen med detta fortsätter den att proliferera, men **misslyckas** den med detta kommer den omedelbart övergå till apoptos.
2. I nästa steg kommer den mognande B-cellen uttrycka en komplett antikropp (IgM), med slutgiltiga både tunga och lätta kedjor (kappa eller lambda). **Misslyckas** cellen med detta övergår den till apoptos.
3. Till detta utvecklingssteg har nu alla B-celler med kompletta antikroppar tagit sig. Nu återstår endast en kontroll av antikroppens funktionalitet, vilket görs genom att kolla om den binder in till kroppsegna antigen.
 - a. Vid svag eller ingen igenkänning av struktur i benmärgen sker en **positiv selektion** där den nu mogna B-cellen släpps ut i blodet, vandrar till lymfknutor (sekundära lymfoida organ) där de aktiveras vid påträffande av antigen.
 - b. Vid stark antigenigenkänning i benmärgen sker en **negativ selektion** där B-cellen går i apoptos. Det kan även ske en **receptor editing**, där den **lätta kedjan** förändras tills dess att antikropparna blir funktionella och B-celler blir positivt selekterade.

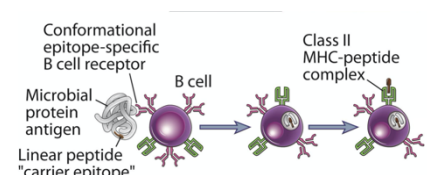


De naiva B-cellerna cirkulerar fritt mellan blod och lymfkörtlar tills de träffar på sin antigen i B-cells zonerna.

B-CELLSAKTIVERING (T-CELLSBEROENDE)

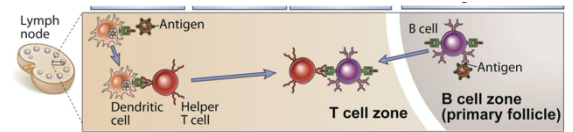
För att antikroppar ska reagera på protein antigener behöver de processa dessa och presentera för Th-celler som sedan aktiverar B-cellens produktion av dessa antikroppar → **fokuserad antigenpresentation**. Till lymfknutorna kommer B-cellerna röra sig genom en kemotaktisk gradient av **CXCL13**. Här kallas de för **naiva B-celler**, vilket innebär att de är mogna men inte aktiverade ännu. När en DC infångat en antigen och påbörjar sin presentation av antigenet rör sig denna mot lymfknutorna där B- och T-cellerna ligger och väntar. Naiva CD4+ T-celler aktiveras i T cells zoner av antigen som presenteras av ACP och differentierar till T-hjälparceller. Mer om det under T-celler.

- » Antigen och dendritiska celler migrerar via lymfan till sekundära lymfkärl och presenteras för B-cellerna i follikeln vilket **aktiverar** dem genom att binda till dess B-cellsreceptor. B cellerna som

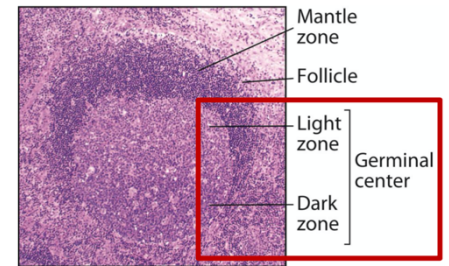


aktiverats genom presentation av DC är beroende av T-hjälparceller som också aktiverats av samma antigen.

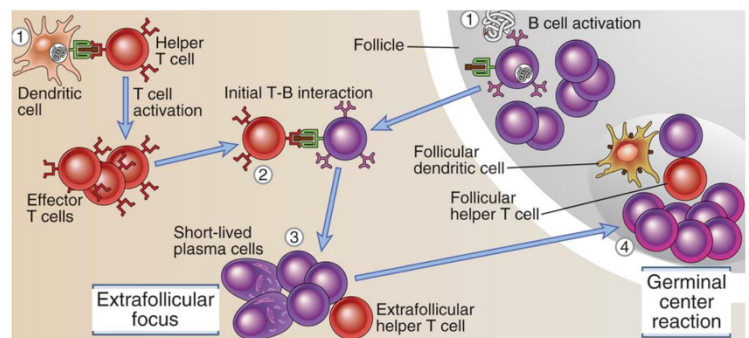
- » De aktiverade lymfocyterna **migrerar** mot varandra och interagerar vid ytterkanten på folliklarna. T-cellerna uppreglerar vissa receptorer som via kemokiner rör sig mot B-cells regionen. B-cellerna utför samma procedur. Där B cellerna presenterar antigenet till T-hjälparceller genom sitt **MHC2 komplex** för CD4+ T cellen.



- » B cellerna börjar **att proliferera och differentiera** och kan därmed starta sitt system för att bilda antikroppar. Eftersom B-cellen kan aktiveras själv fungerar detta som en **checkpoint** att den måste stöta på en T-cell som aktiverats av samma antigen.
- » Stimulering av aktiverade B celler som ligger utanför folliklarna mha T-hjälparceller leder till isotyp switchning och **kortlivade plasmaceller genereras**. Detta utgör ett sätt för kroppen att snabbt få ut "skröp"-antikroppar mot patogenen.



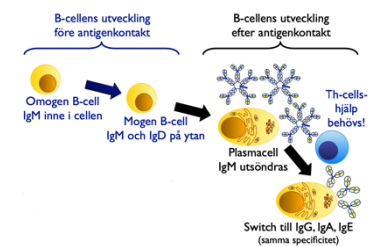
- » B cellerna går in i **germinal centret** och bildar en mörk zon eftersom de prolifererar. Där genomgår de, **isotyp switchning** (kan ske redan utanför germinalcentrat) och **somatisk hypermutation**. Samt en uppreglering av **B7** (är APC).



- » När B-celler som producerar antikroppar som binder med hög affinitet börjar dominera vid respons kallas det **affinitetsmognad**.

ISOTYPSWITCH

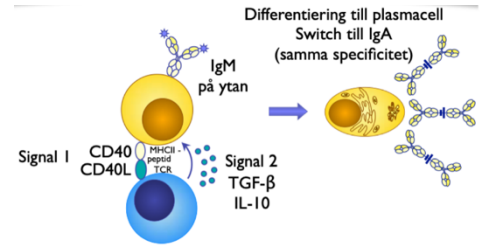
Isotypswitchningen innebär som tidigare nämnt en förändring av de **tunga kedjorna**. Genom signaler från T-hjälparceller så som liganden CD40 eller cytokiner kommer den konstanta delen av den tunga kedjan att förändras, medans den variabla förblir densamma. Detta innebär att iso-switchningen **INTE** påverkar antigen specificiteten.



- » De ursprungliga IgM och IgD antikropparna kan nu switchas till IgG, IgA eller IgE med samma antigenspecificitet.
- » Viktig del för affinitetsmognaden

För att B-cellerna ska genomgå isotypswitch krävs det **två signaler** från Th-cellen.

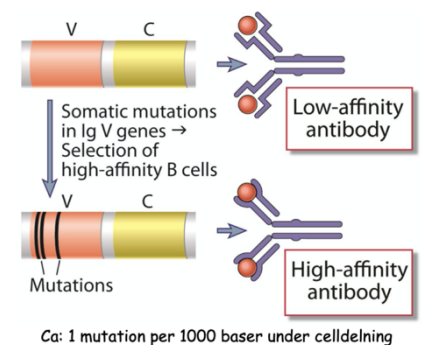
- » **Signal 1** → Kontaktberoende signal mellan CD40L från Th-cellen till B-cellens receptor CD40. Denna startar maskineriet för att göra switch
- » **Signal 2** → Löslig signal i form av cytokiner. Beroende på vilka cytokiner som utsöndras bildas en annan isotyp av antikroppen.



SOMATISK HYPERMUTATION

Somatisk hypermutation sker ENBART i den mörka zonen av germinalcentrat, där även den **klonala expansionen av naiva aktiverade B-celler** sker. De naiva celler som binder relativt svagt till antigenet åtgärdas genom enzymet AID. AID kommer att, under tiden B-cellen prolifererar, att ta bort en aminogrupp från **cytosin** som då blir **uracil** i själva genen → vid replikation omvandlas det därmed till **Tymidin**.

- » Vid avläsning kommer då en A att sättas in på motsatt DNA-kedja så att vi fått en C-G till T-A-mutation
- » Uracil kan också helt tas bort, varpå vi får ett baspar mindre → läsramen förändras
- » Mutationen sker i Ig V generna



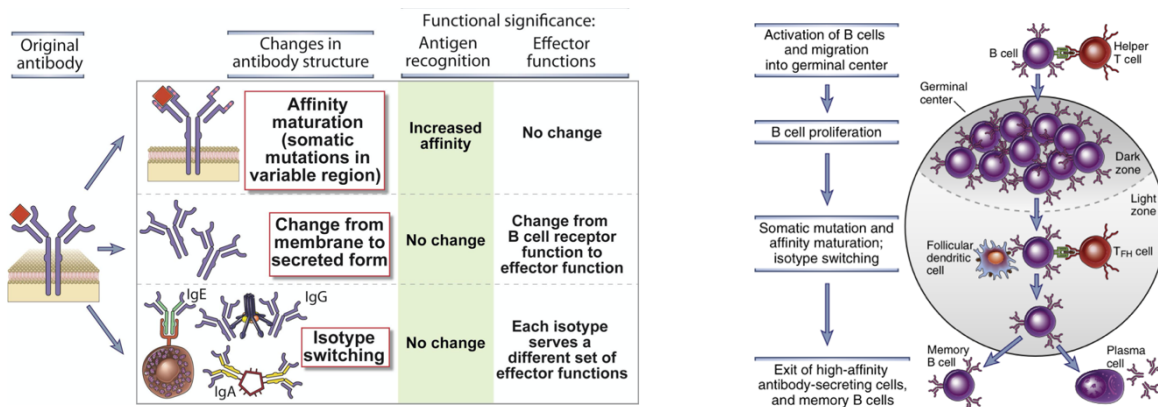
På detta sätt introducerar mutationen som kan göra affiniteten för antigenet större eller mindre.

SELEKTION AV B-CELLER

Här efter går cellerna ut i den ljusa zonen av follikeln där B-cellen testas för dess affinitet till antigenet.

- » I den ljusa zonen träffar de på **follikulära dendritiska** celler som bär på antigen. Här finns dessutom **follikulära T-hjälparceller** (behövs där PUNKT).
- » De B-cellerna som binder hårdast till antigenet väljs att överleva och differentierar till antikroppsutsöndrande B-celler (**långlivade plasmaceller**). Dessa B-celler tar sig därefter, i störst utsträckning, till benmärgen där dem förblir och producerar antikroppar i hög grad.

- » Det kommer även bildas **B-minnesceller**, vilka kvarstår under hela livet. Aktiveringströskeln för minnesceller är betydligt lägre än för naiva lymfocyter, vilket förklarar det snabba svaret vid en reinfektion. Hur minnesceller genereras är fortfarande inte helt känt.



HUR SKER IMMUNRESPONS OCH HUR SKAPAS ETT IMMUNOLOGISK MINNE?

Humoral immunitet medieras av antikroppar vilka utsöndras från B-celler. Aktivering av B celler leder till proliferation och klonal expansion vilket följs av differentiering till de B celler som sekreterar antikroppar; plasmaceller och minnesceller.

ANTIGEN – BCR

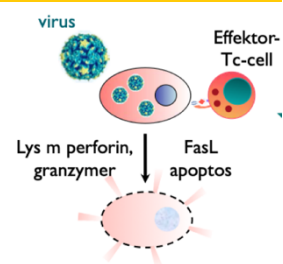
Antigen som presenteras till B-celler är oftast i sin intakta form, utan att ha processats av APCs. Detta beror på att antigen kan cirkulera i blod och lymfa innan de når lymfknutorna och aktiverar B-celler. Bland annat neutrofiler har tendens att delvis bryta ner en patogen och sedan släppa ut den i omlopp för att möjliggöra aktivering av naiva B-celler. Antigenet binder i lymfknutorna till specifika B cellers IgM/IgD på mogna naiva B-celler så att de aktiveras. Naiva follikulära B-celler lever en begränsad tid tills de möter en matchande antigen. När antigen binder till receptorn så kommer signalsystem initiera aktivering. Efter det så kommer receptorn börja mediera endocytos av antigen till endosomala vesiklar. Om antigenet är ett protein så processas det för att visas upp för Th-celler (T-cells beroende B-cells aktivering).

T-CELLER

Det finns två huvudtyper av T-celler, de **cytotoxiska T-cellerna** samt **T-hjälparcellerna**.

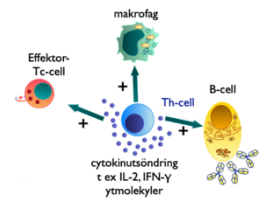
CYTOTOXISKA T-CELLER

Dessa celler går även under namnet mördar T-celler, vilket beror av deras förmåga att kunna döda infekterade celler. Detta gör dem antingen genom att binda in en **FAS-ligand** till den infekterade cellens dödsreceptor eller genom att uttrycka **perforin**. Perforinet perforerar (gör en rad av hål) i målcellens membran och skickar därefter in **granzym** (proteaser) vilka bryter ned cellen inifrån. En vanlig förkortning på dessa celler är Tc.



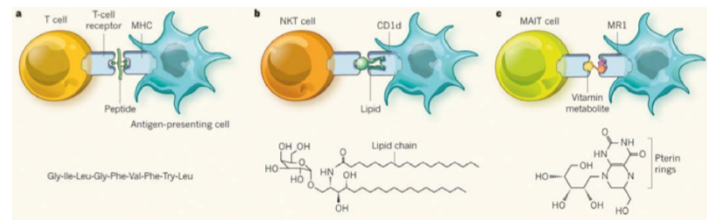
T-HJÄLPARCELLER

Dessa celler är cheferna i systemet och har i uppgift att reglera andra immunceller. Detta gör dem genom att antingen utsöndra specifika cytokiner eller att uppreglera olika typer av ytmolekyler. T-hjälparceller är bland annat avgörande för aktiveringen av naiva B-celler. En vanlig förkortning på dessa celler är Th.



OKONVENTIONELLA T-CELLER

De ovannämnda typerna är **konventionella** T-celler, vilket innebär att deras receptorer består av en alfa- och en betakedja. De **okonventionella** T-cellernas receptorer ser annorlunda ut och aktiveras därför på andra ligander (dvs. inte MHC + antigen). Exempel på sådana celler är **NKT** och **MAIT**, vilka har en större bredd i antigen de kan binda till och på så vis kan aktiveras snabbare.



- » NKT kan binda glykolipider
- » MAIT kan binda vitaminmetaboliter

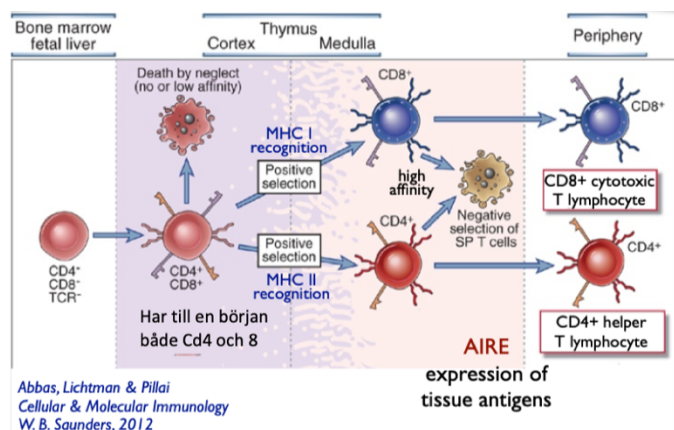
UTVECKLING AV T-CELLER

I benmärgen kommer till en början pluripotenta lymfoida stamceller att bildas, vilka sedan tar sig till thymus (brässen) för fortsatt utveckling samt skolning av T-celler.

- » Thymus kommer att vara mest aktiv som nyfödd än som äldre. Detta beror på att det är av största vikt att den nyfödda utvecklar sitt eget immunförsvar som kan svara mot angripare.

Under T-cellernas utveckling kommer de, likt B-cellerna, att genomgå olika differentieringssteg.

1. T-cellerna är till en början både CD4- och CD8-, samt även utan TCR (i benmärgen). I thymus uppregleras TCR samtidigt som den blir både CD4+ och CD8+. Därefter genomgår T-cellerna en selektion i huruvida de blir cytotoxiska eller hjälpar T-celler, varpå det andra proteinet nedregleras (antingen CD4 hos Tc eller CD8 hos Th). Detta beroende på vilken MHC klass respektive T-cell bäst bindet till. **En omogen T-cell kallas även för thymocyt.**



2. Samtidigt kommer det även ske en **positiv** respektive **negativ** selektion bland T-cellerna baserat på hur bra de binder till MHC-molekyler MED kroppsegna antigen:
 - **Positiv selektion** vid låg affinitet. Detta innebär att TCR binder till MHC, men inte till de kroppsegna antigenen och kan därför släppas ut från thymus.

- **Negativ selektion** vid ingen igenkänning eller hög affinitet. Detta beror på att TCR antingen inte känner igen MHC, och därigenom inte kommer kunna binda in vid uppvisande av patogent antigen, eller att TCR binder in till både det kroppsegna antigenet och MHC, vilket påvisar att T-cellen kommer kunna reagera på kroppsegna ämnen. Negativ selektion resulterar i **apoptos**.
 - **AIRE** är ett protein i thymus som inducerar transkription av olika vävnadsspecifika proteiner. Dessa visas upp som antigen för att kunna selektera bort de TCR som binder till kroppsegna antigen. Aire finns endast i thymus och folk utan detta protein löper stor risk att drabbas för autoimmuna sjukdomar.
3. En tredje aspekt värd att nämna är att de T-celler som binder med en medelhög affinitet till MHC + antigen i thymus kommer att utvecklas till **regulatoriska T-celler**, vars uppgift är att dämpa och stänga av immunsvaret.

AKTIVERING AV T-CELLER

De naiva T-cellerna finns i huvudsak i lymfknutorna (immunförsvarets sambandscentral) och inväntar antigen presenterade av DC. Denna presentation innehåller en stor mängd information, vilket är direkt nödvändigt för T-cellerna att veta för fortsatta tillvägagångssätt:

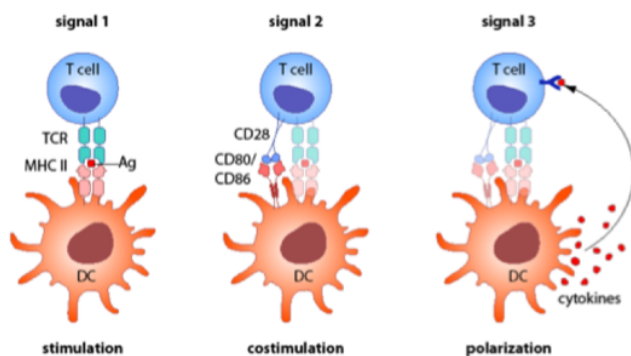
- » Vilken sorts patogen rör det sig om?
- » Är den intra eller extracellulär?
- » Vart har angreppet skett? (homing via kemokiner)
- » Är det farligt?

En rolig liknelse är att DC är som agent 007 (spionerar), som förmedlar till T-cellerna/M (bossen över organisationen) och för att bekämpa ondskan har de B-cellerna och deras antikroppar/Q och alla hans pyrttlar till hjälp.

ANTIGENPRESENTATION

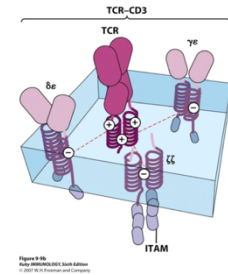
Antigenpresentationen sker i en immunologisk synaps, en spalt, mellan de två interagerande cellerna. En naiv T-cell behöver tre olika signaler för att aktiveras:

FÖRSTA SIGNALEN: Interaktion mellan TCR och MHC I eller II – Både CD4 och CD8 är stabiliserande proteiner som hjälper till att stabilisera samt förstärka interaktionen mellan MHC och TCR. CD8+-celler binder till MHC I på infekterade celler ute i vävnader och CD4+-celler interagerar med MHC II på APC i lymfoida organ.



ANDRA SIGNALLEN: Kostimulering mellan B7 och CD28 – APC kommer att uppreglera B7 vid påträffande av något farligt, vilket uppfattas av dess TLR. B7 binder då in till CD28 som uppvisas på Th (samt även på Tc i lymfnoder) och signalerar på så vis att antigenet är förknippat med något **farligt**. Ute i vävnader behöver Tc **INTE** binda in till B7.

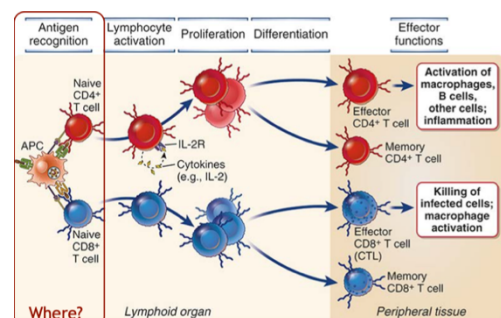
TREDJE SIGNALLEN: Cytokiner – Signalerar vilken typ av patogen som angriper kroppen, vilket gynnar både Th- och Tc-cellernas proliferering och differentiering. **OBS! Th har en viktig som cytokinfrisättare vid aktivering av Tc. Mer om detta under rubriken Th1-celler.**



Vid förekomst av alla TRE signaler är TCR oförmöget att förmedla dessa signaler intracellulärt, vilket istället utförs av en co-receptorkomplex kallat **CD3**. CD3 består av separata kedjor med intracellulära svansar kallade ITAM. Vid fosforylering av dessa startas en intracellulär fosforyleringskaskad, vilket resulterar i en aktivering av T-cellen.

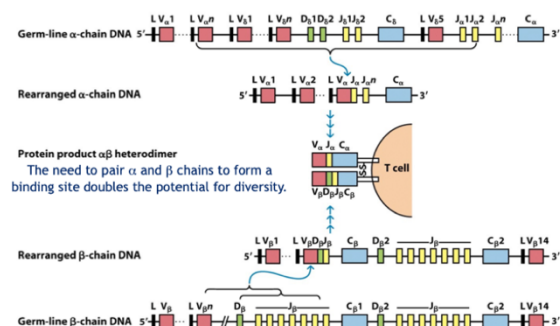
EFTER AKTIVERING: T-cellerna börjar proliferera då dessa, till skillnad från B-cellerna, direkt vet att det rör sig om något patogent på grund av B7. De börjar även att differentiera sig till effektorceller och minnesceller, vilka båda kan ta sig ut i perifer vävnad där infektionen skett (cirkulerar runt och utgör det immunologiska minnet).

- » Effektor Th-celler – Aktiverar bland annat makrofager och B-celler, samt inducerar inflammation.
- » Effektor Tc-celler – Dödar infekterade celler.



IGENKÄNNINGSFÖRMÅGA – TCR

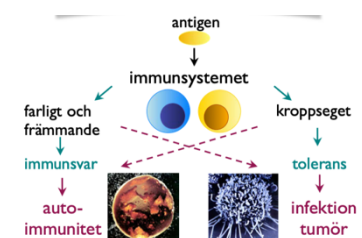
Likt antikroppar på B-celler (BCR) kräver även T-cellernas receptorer (TCR) en enormt stor mångfald i vilka antigen som kan binda in. Även här rör det sig, likt för antikropparna om VDJ-rekombination. TCR består av en alfa- och en beta-kedja, vilka kodas av olika delar i DNA som kommer genomgå både **Combinatorial** och **Junctional diversity**. För mer info om detta, läs under *Antikroppars igenkänningsförmåga*.



T-CELLERS FUNKTION

Deras gemensamma uppgift att inducera immunförsvar vid farlig eller främmande mikroorganism samt svara med tolerans för kroppsegna ämnen. Skulle immunförsvaret istället agera:

- » Tolerant mot främmande eller farliga mikroorganismer → risk för infektion eller tumör
- » Med immunförsvar mot kroppseget → autoimmunitet



T-HJÄLPARCELLER

Beroende på hur DC har aktiverats så skräddarsyr den immunförsvaret så att det är anpassat efter det specifika antigenet som ska bekämpas. Detta gör DC genom att variera dess utsöndring av cytokiner till den naiva Th.

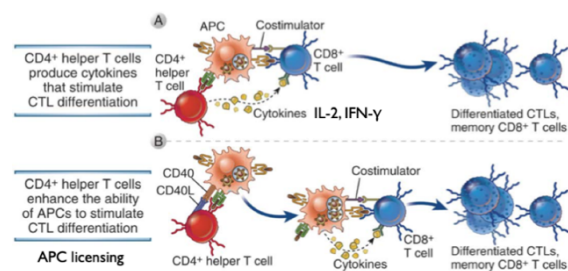
Samtliga av nedanstående T-celler är CD4+, och därav differentierade från Th.

TH1-CELLER

Ifall den tredje signalen från DC består av cytokinen IL-12 så kommer de naiva Th-cellerna att differentiera till Th1-celler, vilka är specialiserade på att hantera **intracellulära bakterier** och **virus**. Vid vidare utsöndring av IFN- γ från Th1-cellerna kommer de kunna aktivera flera andra celler som är med och bidrar till bekämpningen av dessa patogener. De celler som aktiveras är:

- » **Cytotoxiska T-celler** – (A) Vid inbindning till DC med uppvisande MHC I och samtidig närvaro av IFN- γ kommer Tc att börja profilera samt differentiera (till effektorceller och minnesceller).

- (B) Th1 kan även, genom CD40L, få DC självt att utsöndra IFN- γ och på så vis enskilt ha möjligheten att inducera aktivering, proliferering samt differentiering hos Tc. Detta kallas för **APC licensing**.



- » **B-celler** – Vid B- och T-cellsinteraktionen och samtidig närvaro av IFN- γ (utsöndrad från Th1) kommer B-cellerna genomgå en isotypswitch till IgG. Denna antikropp är bland annat viktig för opsonisering och komplementaktivering.
- » **NK-celler** – Dessa celler kan bland annat aktiveras genom inbindning till IgG, vilka sitter bundna på en patogen eller infekterad cell. NK-celler kan även dem, i aktiverat tillstånd utsöndra IFN- γ för att sträka immunsvarsresponsen.
- » **Makrofager** – Dessa storätare kommer göras mer aggressiva och potenta fagocyter.

Vid för starkt immunsvär: Cellerna börjar reagera på kroppsegna antigen → autoimmunitet

TH2-CELLER

Om de naiva Th-cellerna aktiveras i närvaro av IL-4 kommer dem att differentiera till Th2-celler, vilka är specialiserade på att hantera parasiter. Dessa Th2-celler kommer efter deras aktivering att utsöndra **IL-4**, IL-5 och IL-13 vilka verkar på parasitbekämpande celler. Detta är i huvudsak:

- » **B-celler** – Vid B- och T-cellsinteraktionen och samtidig närvaro av ex. IL-4 (utsöndrad från Th2) kommer B-cellerna genomgå en isotypswitch till IgE. Denna antikropp kan binda in till receptorer på mastceller och basofila granulocyter och därvid framkalla kraftiga inflammatoriska och allergiska reaktioner vid påstötning av dess antigen.
- » **Mastceller** – Likt ovan nämnt kan IgE få dessa celler att degranulera histamin, vilket är ett ämne som framkallar svullnad (som följd av dilaterade kärl).

- » **Eosinofila granulocyter** – Dessa celler utvecklas vid stimuli från IL-5 och kommer att avge giftiga substanser som oskadliggör parasiter, vilka är för stora för att fagocyteras.
- » Th1 och Th2 har **antagonistiska effekter**, vilket innebär att de kommer hämma varandras immunsvar.

Vid för starkt immunsvar: IgE börjar reagera på kroppsegna antigen → IgE-medierad allergi eller astma

TH17-CELLER

Skulle de naiva Th-cellerna aktiveras i en miljö av både IL-1 β , IL-6 och TGF- β tyder det på att kroppen blivit angripen av extracellulära bakterier eller svampar. De nybildade Th17-cellerna fortsätter då kampen mot dessa patogener genom att utsöndra IL-17, vilket stimulerar:

- » **Endotel** – Epitelcellerna i blodkärlens väggar kommer att börja utsöndra CXCL8, vilket är en kemokin som kommer locka till sig leukocyter. IL-17 kommer även få celler att utsöndra pro-inflammatoriska cytokiner såsom TNF- α och IL-1 β , vilka i sin tur uppreglerar selektiner och ICAM för att underlätta extravasation av inkommande immunceller. Ytterligare en gynnsam effekt för detta är att permeabiliteten genom endotelet ökar, vilket underlättar genomfarten av immunceller.
- » **Neutrofiler** – IL-17 kommer öka kemokinkaskader, vilket får neutrofilen att migrera mot det infekterade stället.
- » Th17-cellerna själva kommer även att börja utsöndra IL-23, vilket har en autokrin effekt som stimulerar ytterligare proliferation.

Vid för starkt immunsvar: Cellerna börjar reagera på kroppsegna antigen → autoimmunitet

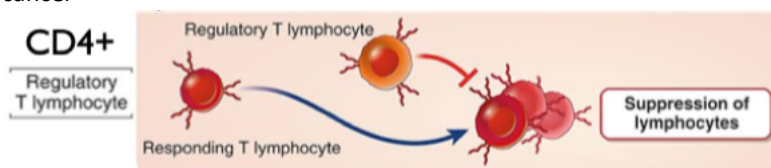
REGULATORISKA T-CELLER

Dessa celler har i uppgift att dämpa eller stänga av immunsvar genom både **kontaktinhibering** och **cytokiner**, där de viktigaste cytokinerna är **IL-10** samt **TGF- β** . Vid kronisk inflammation aktiveras regulatoriska T-celler som kan utvecklas till suppressorceller, vilka har en inflammationsdämpande effekt. De celler Treg i huvudsak kan stoppa är Th, Tc, B-celler, APC och NK, vilket i princip är hela det adaptiva immunförsvaret.

Det finns två olika typer av Treg:

- » **iTreg** – Dessa **inducerade** regulatoriska T-celler bildas i lymfkörtlar från naiva Th-celler vid stimuli från TGF- β eller IL-10.
 - Vid närvaro av TGF- β eller IL-10 kommer aktiverade plasmaceller genomgå en isotypswitch till **IgA**, vilket är en neutraliserande antikropp som främst utsöndras i slemhinnor.
- » **nTreg** – Dessa **naturliga** regulatoriska T-celler bildas istället redan i thymus.

Vid för starkt immunsvar: De regulatoriska cellerna dämpar alldeles för starkt → kroniska infektioner och cancer

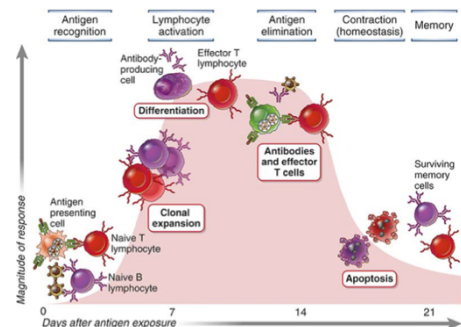


DET IMMUNOLOGISKA MINNET

Vid aktivering av både B- och T-celler kommer det utöver antikroppssproducerande plasmaceller och effektorceller även att bildas minnesceller av både B och T. Dessa celler har visat sig kunna överleva i upp emot 80 år och förser kroppen med ett snabbare och effektivare försvar andra gången samma antigen påträffas.

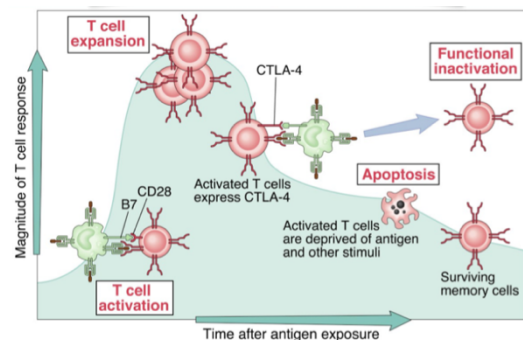
HOMEOSTAS EFTER INFEKTION

Likt nämnt 101 ggr tidigare kommer en adaptiv immunrespons generera enorma mängder lymfocyter, enligt följande steg: B- och T-celler känner igen och binder in en antigen → genomgår klonal expansion → differentierar → eliminerar patogenen. Efter det att patogenen eliminerats behöver kroppen återupprätta homeostas och således ta död på de reaktiva cellerna som efter infektionen är onödiga för kroppen. Kvar efter detta blir endast de minnesceller som bildats under processen, vilka är de celler som höjer den totala "basnivån" av immunceller inför nästa infektion. **OBS! Även T-minnesceller behöver få antigen presenterade för sig, men är inte beroende av signal 2 och kan på så vis aktiveras fortare.**



T-CELLS HOMEOSTAS

Vid T-cells aktivering uttrycker de naiva T-cellerna receptorn CD28, vilken vid inbindning till B7 bidrar till dess aktivering. Efter en viss tid kommer dock en annan receptor kallad **CTLA-4** att uttryckas på de aktiva T-cellerna. När dessa binder in till B7 och APC igen så kommer antingen apoptos eller inaktivering (anergy) induceras i T-cellen. Detta är en säkerhetsmekanism i kroppen för att förhindra ett för starkt och okontrollerbart immunsvaret. Endast minnesceller går överlevande ur detta.



- » Vid inaktivering induceras en tolerans för antigenet i T-cellen
- » Vid frånvaro eller dysfunktionellt CTLA-4 är risken hög för autoimmuna sjukdomar och förlorad homeostas.

NOBELPRIS gick till ett forskarteam som upptäckte att både B7 och CTLA-4 gick att blockera. Vid blockering av B7 kunde immunförsvaret HÄMMAS → behandling av autoimmun a sjukdomar och vid blockering av CTLA-4 kunde immunförsvaret AKTIVERAS → behandling av cancer.

UTMATTADE CD8+ T-CELLER

Vid långdragna och kroniska infektioner kan Tc bli uttröttade. Detta leder till att dem börjar uttrycka **PD-1** på deras yta, vilket är en receptor som vid inbindning till PD-1L (ligand) kommer bli oförmögen att döda infekterade celler. **NOBELPRIS 2018** gick till ett forskarteam som upptäckte att uttrycket av PD-1 kunde blockeras och på så sätt höll Tc fortsatt aktiva utan försämrade effekter.

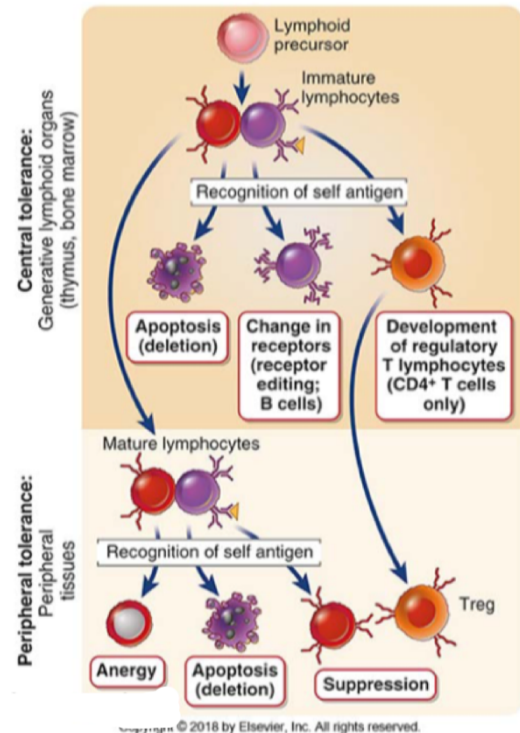
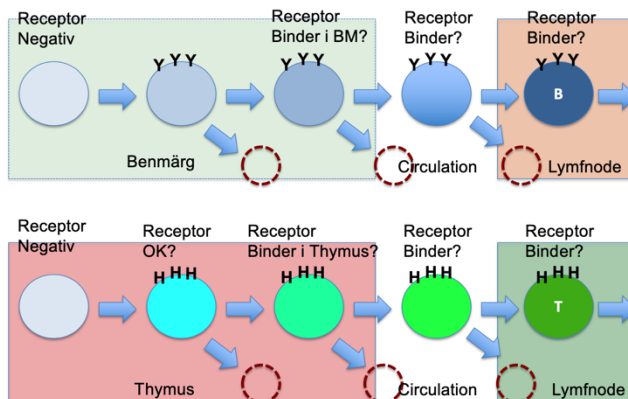
- » B7, CTLA-4 och PD-1 beskrivs som cellerna **kontrollstationer**.

IMMUNOLOGISK TOLERANS, B OCH T-CELLER

Kroppen vill förhindra att dess egna immunförsvar reagerar på sig självt, och regleras därför hårt på flera sätt.

CENTRAL TOLERANS – Under B- och T-cellers utveckling (i benmärg och thymus) kommer deras receptorer testas ett flertal gånger för att säkerställa att ingen av dem binder till kroppsegna antigen. Om sådant skulle vara fallet induceras antingen apoptos direkt eller ett försök att fixa till receptorn genom receptor editing (**endast hos B-celler**). För T-celler, vars TCR binder med medelhög affinitet till kroppsegna antigen presenterade på MHC II, kommer det ske en differentiering till regulatoriska T-celler (CD4+).

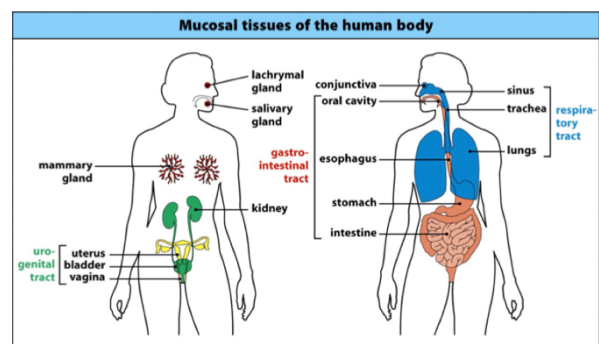
PERIFER TOLERANS – Skulle mogna och aktiverade B- eller T-celler reagera på kroppsegna antigen ändå, trots alla kontrollsteg, finns risken att det bildas en inflammation. Detta kommer regleras genom att de antingen **inaktiveras** (en



tolerans mot antigenet skapas), tvingas genomgå **apoptos** eller bli **hämmande av de regulatoriska T-celler** som bildats i thymus.

SLEMHINNANS FÖRSVAR

Slemhinnan (*mucosa*) täcker kroppshålornas väggar och finns på flera olika ställen i kroppen (se bild). Gemensamt för alla slemhinnor är att de består av ett enkelskiktat epitelscellslager, en tunn bindvävshinna (*lamina propria*) och ett tunt lager glatt muskulatur (*muscularis mucosae*). Slemhinnan hålls konstant fuktig genom sekret från mukösa körtlar, vilka mynnar på ytan.



- » Lamina propria består bland annat av kapillärer, lymfoid vävnad och körtlar samt lakteal (lymfgång med uppgift att absorbera upptaget fett).
- » Utgör en kontaktyta som motsvarar ca 200m² mot omvärlden.

En slemhinna måst kunna vara både **permeabel**, så att viktig näring kan tas upp, och **barriär**, så inga patogener enkelt tar sig in. För detta har epitelet en viktig uppgift då dessa celler består av:

- » **Mikrovilli** – Påverkar mikroorganismers adhesion → får svårt att fästa
- » **Tight junctions** – Minskar interepitelial permeabilitet → svårt att ta sig in emellan cellerna

- » **Snabb omsättning av intestinala epitelceller (IEC)** → Patogener har svårt att sprida sig då IEC naturligt byts ut ofta
- » **Glykokalyxlager** – Kolhydratrikt skyddande lager
- » **Slem (mucus)** – Kan utlösas av fysikaliskt, kemiskt eller infektiösa stimuli och är:
 - Semipermeabelt → Håller mikroorganismer, farliga som ofarliga på avstånd
 - Påskyndande för nedbrytning av IEC
 - Kapabelt att "fånga" bakterier
 - Mukus kan även brytas ned, vilket görs av enzymet mucinaser

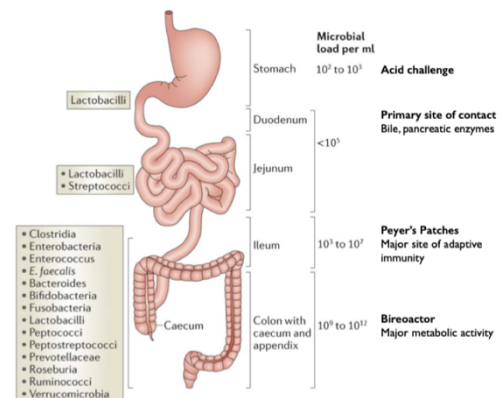
TARMFLOREN

Slemhinnan måste även kunna skilja på **patogener** och **kommensaler** (organism som drar nytta av värden utan att skada den), där patogenerna är skadliga och kommensalerna i stor utsträckning utgör vår normalflora.

KOMMENSALER

I tarmen finns det en stor mängd bakterier (10^{13} - 10^{14} st), vilka i sin tur utgörs av en stor artrikedom (400-100 arter). Detta kallas för vår **normalflora**. Totalt sätt utgör alla dessa bakterier omkring 1-2kg av vår totala kroppsvikt, samt utgör 60% av faeces (bajset). Dessa kommensaler är viktiga för oss då de **konkurrerar ut patogener**, både genom att uppta all plats vid slemhinnan samt även genom att producera bakteriedödande faktorer.

- » Hur alla dessa bakterier är fördelade i magtarmkanalen kan variera, men generellt blir dem fler och fler desto längre ned i tarmen man kommer.



BAKTERIEFRI TARMFLOREN

Det har visat sig att djur UTAN tarmflora bland annat har markant sämre immunförsvar (både lokalt och perifert) än de djur MED tarmflora. Utöver detta har även djur UTAN tarmflora försämrade barriärfunktion, sämre energiupptag och ökad känslighet för patogener.

ICKE ADAPTIVA IMMUNFUNKTIONER

I tarmens kryptor finns det massvis med TLR, vilka vid stimuli kan aktivera olika typer av det medfödda immunförsvaret

ANTIMIKROBIELLA PEPTIDER

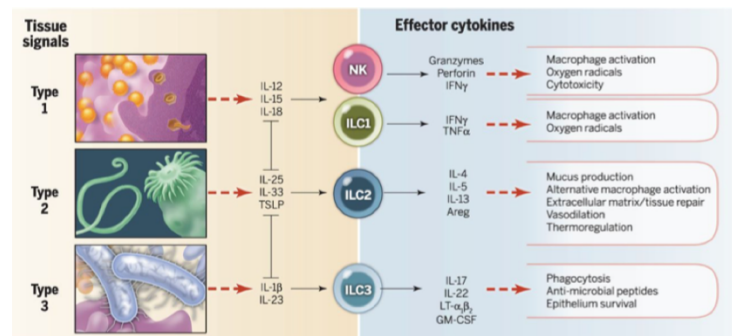
Panethceller, lokaliserade längst ned i de Lieberkühnska kryptorna, kan utsöndra antimikrobiella peptider (AMP) för att både kunna ta död på patogener samt reglera tarmfloran och vad den består av. En viktig AMP är **defensiner**, vilka är hydrofoba och positivt laddade och på så sätt skapar porer i cellmembranet på mikroorganismerna.

LEUKOCYTER

Vid aktivering av TLR kommer cytokiner utsöndras vilket genom kemotaxi lockar till sig neutrofiler, makrofager, mastceller samt ILC. Dessa celler tar sig till det infekterade stället för att motverka en ökande infektion.

INNATE LYMFROID CELL

Dessa celler förkortas ILC och är **NYLIGEN** upptäckta. De tillhör den lymfoida cellinjen, men saknar antigenspecifika TCR och reagerar istället på cytokiner utsöndrade från epitel och vävnader. Beroende på vilka cytokiner som utsöndras kommer dessa, liksom Th, att differentiera till specialiserade ILC. **SKILLNADEN** mellan dessa celler och T-celler är att dessa aktiveras snabbare, men saknar finspecificitet. Dessa celler hittas i huvudsak i slemhinnor och hud, och reagerar snabbt när barriären brister.



- » ILC aktiveras således genom att TLR uppfattat DAMP från bristande barriärer. Ett annat namn för DAMP är även **alarminer**.

HUMORALA SYSTEMET

Det humoral systemet består av peroxidaser som kan ta död på bakterier, laktoferrin kan binda in Fe²⁺ → bakterier kan få järnbrist, lysozym som kan lysera cellväggen hos bakterier. Även C3 och andra komplementproteiner räknas hit, vilket kan inducera en aktivering av komplementsystemet.

ADAPTIVA IMMUNFUNKTIONER

MALT

MALT står för *mucosa-associated lymphoid tissue*, vilket är ett system med spridda områden av lågkoncentrerad lymfvävnad på olika ställen i kroppen. GALT är en undergrupp till MALT och står för *gut-associated lymphoid tissue*. Dessa vävnader finns fläckvis i kroppen och liknar lymfknutor, men är anatomiskt olika. Exempel på MALT är:

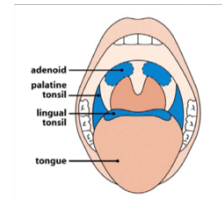
- » Waldeyers ring
- » Peyerska plack
- » Mesenteriska lymfknutor
- » Blindtarmen

Gemensamt för alla slemhinnor är att de naiva lymfocyterna når deras:

- » **Induktiva säten** genom interaktion mellan CCR7 och CCL19.
- » **Effektorsäten** genom interaktion mellan CCR9 och CCL25. Interaktionerna mellan α4β7 och Mad-CAM1 samt mellan αEβ7 och E-cadherin är viktiga för vart i slemhinnan de olika lymfocyterna ska vara.

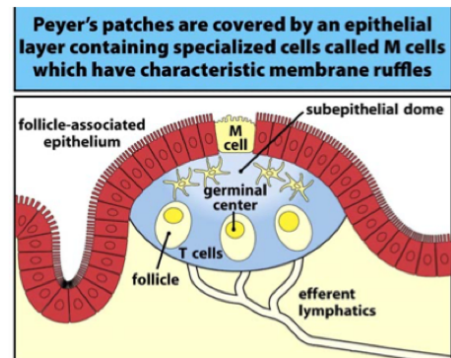
WALDEYERS RING

Omger ingången till magtarmkanalen samt luftvägarna och består av tonsiller (halsmandlar) och adenoider.



PEYERSKA PLACK

Lymfoidaggregat i ileums submucosa som består av B- och T-celler, makrofager och DC och likt andra lymfoida vävnader även består av folliklar och germinalcentran. Speciellt för dessa är att de apikalt, mot lumen, täcks av follikel-associerat epitel (FAE). Trots att detta epitel finns i ileum saknar dessa celler matspjälkningsenzym och består av mindre mikrovilli. Bland FAE finns även **M-celler**.



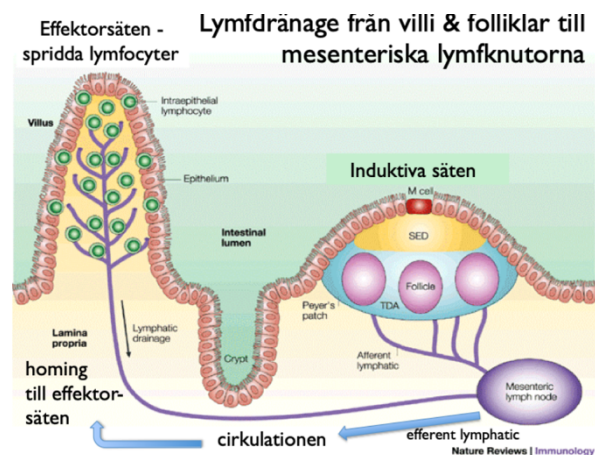
M-celler har inte mikrovilli och kan heller inte utsöndra mukus.

Deras funktion är att ta upp antigen, både patogener och icke-patogener, via endocytos och förmedla detta till dendritiska celler i de Peyerska placken i en region av Peyerska Plack som kallas för "sub-endothelial-dome" (SED). Det sker en aktivering av lymfocyter, vilka därefter vandrar (via afferenta lymfkärl) till mesenteriska lymfknotor för fullständig mognad.

- » Peyerska plack är ett **induktivt säte** = där immunsvaren startas
- » Första aktiveringen i de peyerska placken inkluderar isotypswitch
- » Den andra och fullständiga aktiveringen i de MLN innefattar att B- och T-cellerna får "adresslappar" vilka är betydande för var därefter förs.

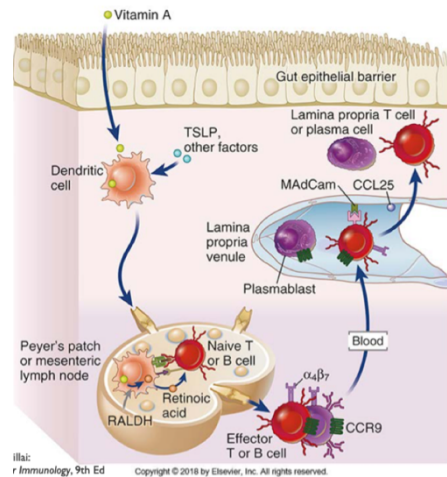
MESENTERISKA LYMFKNUTOR (MLN)

Dessa lymfnoder finns lokaliserade i mesenteriet, tarmkåset, och är viktiga för fullständig aktivering av immunförsvarets celler. MLN innehåller naiva B- och T-celler och är sammankopplad med lymfkärl i både tarmens mukosa och folliklar i de peyerska placken. Detta möjliggör således att ett lymfdränage kan ske från både villi och folliklar till MLN så att även cirkulerande B- och T-celler kan aktiveras fullständigt (på sättning av "adresslappar"). Efter deras aktivering kan de återigen röra sig tillbaka (genom homing) ut till mukosan igen, vilket då även kallas för **effektorsäten** = där immuncellerna utför deras respons.



HOMING I SLEMHINNAN

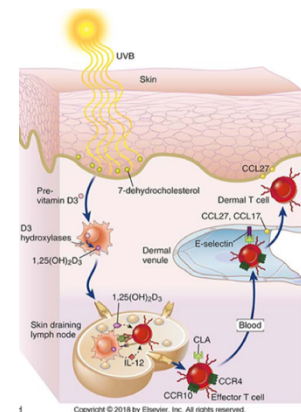
Aktiverade lymfocyter hittar tillbaka till mukosan genom en process som kallas "homing", och i tarmslemhinnan börjar denna process i peyerska plack eller i de mesenteriska lymfnoderna. DC i lymfkörtlar kommer börja uttrycka enzymet RALDH, vilket kommer kunna omvandla **A-vitamin till retinolsyra**. När naiva B- och T-celler (gäller INTE Tc) är aktiverade av antigen i GALT kommer de utsättas för retinolsyra från DC i lymfknutorna, vilket kommer få dem att upreglera uttrycket av kemokinreceptorn CCR9 och integrinen $\alpha 4\beta 7$. Effektorcellerna tar sig därefter ut i cirkulationen och för att till sist hitta tillbaka till tarmens lamina propria. Detta sker genom att CCR9 binder in till kemokinmolekylen CCL25 och $\alpha 4\beta 7$ binder in till adhesionsmolekylen MadCAM-1. På detta sätt kan t.ex IgA producerande plasmaceller eller Treg komma till tarmens yta. Dessa ligander uttrycks av/utsöndras av endotelceller nära mukosa och av stromaceller (bindväv). I huden är det andra receptorer och ligander, men principen är densamma. Dock är vitamin D viktigare i hud.



SLUTSATS: Retinolsyra upreglerar kemokinreceptorn CCR9 och integrinen $\alpha 4\beta 7$ eller $\alpha E\beta 7$, vilka är viktiga för aktiverade lymfocyters homing till tarmens epitel/lamina propria.

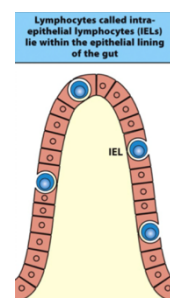
HOMING I HUDEN

DC kan, i dermis, omvandla pre-vitamin D3 → aktiv vitamin D3. Detta kommer aktivera effektorceller att uttrycka CLA och CCR10, där CLA kan binda till E-selektin som finns i blodkärl nära huden. CCR10 kan binda in till CCL27, vilket är ett kemokin som framförallt finns i huden. I övrig fungerar detta system på samma sätt som det gör i slemhinnan.



INTEREPITELIALA LYMFOCYTER

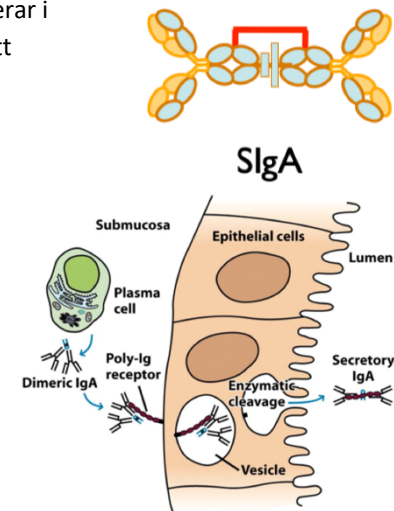
Dessa celler kallas IEL och ligger inbäddade i epitelcellslagret i magtarmkanalen. De utgörs till största del av CD8+ T-celler och har till uppgift att döda epitelceller som har blivit infekterade med intracellulära mikrober. Vid aktivering i lymfknutor upreglerar dessa celler $\alpha E\beta 7$, vilka istället binder till E-cadherin, men även CCR9 som dras mot kemokinet CCL25. Speciellt med dem är att de har en begränsad diversitet av TCR jämfört med andra T-celler, vilket minimerar mängden antigen de kan binda in till. Utöver de vanliga CD8+ T-cellerna, vars TCR består av $\alpha\beta$ -kedjor, finns här även CD8+ T-celler vars TCR består av $\gamma\delta$ -kedjor (även dessa med begränsad diversitet).



IMMUNOGLOBULIN A

80% av alla aktiva plasmaceller (aktiva B-celler) hittas i tarmen och producerar i huvudsak IgA i dimer-form (även en viss mängd IgM). IgAs främsta roll är att neutralisera mikroorganismer, vilket de kan göra **UTAN** att aktivera någon proinflammatorisk reaktion.

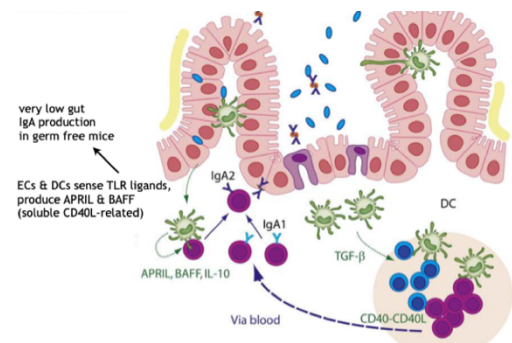
- » Vid utsöndring binder IgA (dimer) till en receptor på den basala delen av epitelcellerna som kallas för Poly-Ig-receptor (kan även binda in IgM).
- » Efter inbindning tas IgA in i cellen via endocytos och bildar en vesikel, varpå det sker en enzymatisk klyvning där en del av receptorn förblir kvar på IgA. Denna del kallas för en **sekretorisk komponent**.
- » Den sekretoriska komponenten är viktig för IgA då denna utgör en motståndskraft mot proteolys och nedbrytning.



SUBKLASSER

Det finns två olika typer av IgA, nämligen IgA1 respektive IgA2.

IgA1 – Vid den klassiska aktiveringen i exempelvis MLN genomgår B-lymfocyterna en isotypswitch till IgA1. Detta beror på att de Th-celler de interagerar med är Treg som utsöndrar TGF- β och IL-10, vilket är signaler för B-cellerna att övergå till IgA1. Viktigt för detta är självfallet även interaktionen mellan CD40 och CD40L. Efter isotypswitchen lämnar B-cellerna MLN via efferenta lymfatiska kärl och tar sig ut i cirkulationen.



IgA2 – I cirkulationen kommer de aktiverade B-cellerna genom homing ta sig ut i slemhinnan. Väl därute kan DC och epitel, vid stimulans av deras TLR, utsöndra cytokinerna APRIL och BAFF. Dessa cytokiner liknar CD40L, vilka annars sitter på Th-celler, och får på så vis, i samtidig närvaro av TGF- β eller IL-10, plasmacellerna att på nytt genomgå en isotypswitch till IgA2. Denna isotyp är mer resistent mot proteolys än IgA1, och förhindras därmed från att brytas ned av bakteriella proteaser.

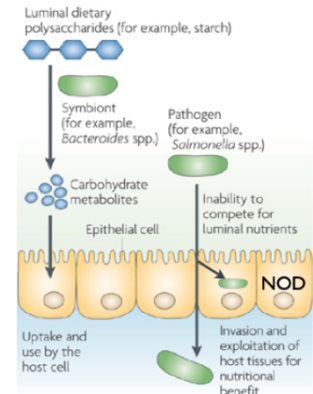
REGULATORISKA T-CELLER

Kraftiga proinflammatoriska immunsvaret är mycket skadliga, vilket är en påfrestande som den ömtåliga slemhinnan inte tål. Vid antigenpresentering kommer därför DC i största utsträckning vid tarmslemhinnan att inducera ett regulatoriskt T-cellsvar genom utsöndring av TGF- β och IL-10. Dessa cytokiner kommer även att inducera IgA, vilket likt ovan nämnt är den antikropp som dominerar vid slemhinnorna. IgA vid slemhinnorna aktiverar inte komplement utan är främst neutraliserande och förhindrar adhesion. **OBS! TGF- β och IL-10 kommer även att utsöndras från Treg.**

- » Kombinationen av retinolsyra samt TGF- β och IL-10 från DC får ständigt regulatoriska T-celler att aktiveras och homea ut i tarmens slemhinna.

SKILJA VÄN FRÅN FIENDE

Regulatoriska T-celler som producerar antiinflammatoriska cytokiner såsom TGF- β och IL-10 dominerar immunsvaret mot kommensaler vid slemhinnorna. En cytokinmiljö med IL-10 och TGF-beta gynnar B-cellers isotypswitch till IgA, där sekretoriskt IgA förhindrar adhesion av samtliga mikroorganismer. Likt tidigare nämnt är de varken opsoniserande eller komplementaktiverande, vilket förhindrar att det hela tiden skulle initieras en inflammatorisk respons mot vår normalflora. **OBS! Detta innebär att koncentrationen Treg och IgA ständigt är hög i slemhinnor.** Vid närvaro/angrepp av mer aggressiva patogener induceras ett Th17-svar, via induktion av IL-1 och IL-6 som tillsammans med TGF- β ger Th17-differentiering. Aggressiva patogener kan tränga sig ned i tarmens **kryptor** där det finns flera TLR som kan bilda dessa proinflammatoriska cytokiner. IL-17 från Th17-celler orsakar produktion av CXCL8 från epitelceller, vilket rekryterar neutrofiler.



- » Många av de bakterier som lever i vår tarmflora är symbioter, vilka innebär att människan och bakterier båda två drar nytta av varandra (ex. bild). Likt det som nämdes under *Kommensaler* så kommer tarmfloran konkurrera ut patogener, vilka tvingas in i eller mellan cellerna för överlevnad → dem upptäcks och kan dödas.
- » Vid aktivering av NLR kan ett protein som heter RICK även sätta igång ett TLR-svar, genom att aktivera NF- κ B.

IMMUNITET VIA PLACENTA & BRÖSTMJÖLK

Under ett fosters tid i mammas mage kommer det, genom aktiv transport via **placenta**, överföras IgG från mamman till fostret. Detta för att skydda barnet från patogener som angriper mamman. Dessa IgG bryts dock helt ned under 3 veckors tid efter födseln och barnet börjar istället kunna få IgA genom **bröstmjölken**. Denna överföring, **passiv immunisering**, är viktig då det nyfödda barnet ännu inte hunnit utveckla något starkt adaptivt försvar.



- » Antikroppssammansättningen i bröstmjölken speglar mammas antigena omgivning, och ger således barnet ett specifikt skydd.

ORAL TOLERANS

Oral tolerans bygger på att *om man äter något så kommer man få bättre försvar emot det senare*. Exempelvis så löper barn som ätit jordnötter som små mindre risk för att bli allergiska mot jordnötter. **Tarmfloran krävs för att få tolerans, då dessa genererar en stor mängd regulatoriska T-celler och IgA antikroppar.**

- » Probiotika är livsmedel med levande mikroorganismer som påverkar hälsan positivt. De kan stimulera till produktion av mukus, defensiner, IL-10, DC och IgA, vilket är viktiga faktorer för att kunna skapa tolerans.

CYTOKINER

Cytokiner är immunsystemets budbärarmolekyler och kan både bildas av samt ha effekt på en skrälladus olika celler, så väl immunceller som "vanliga" celler. De är proteiner med låg molekylvikt, vilka även är effektiva vid låga koncentrationer. De verkar i huvudsak lokalt (auto- eller parakrint), men kan även verka endokrint. När cytokiner binder in till deras receptorer på målceller sker en genaktivering som resulterar i olika biologiska effekter.

Cytokinfamilj	Väsentliga i K2
IL-1-familjen	IL-1 β
Hematopoetiska cytokiner	IL-4 (G-/GM-M-CSF)
Interferoner	IFN- γ
TNF-familjen	TNF
IL-10-familjen	IL-10
IL-12-familjen	IL-12
IL-17-familjen	IL-17F
Övriga	TGF- β

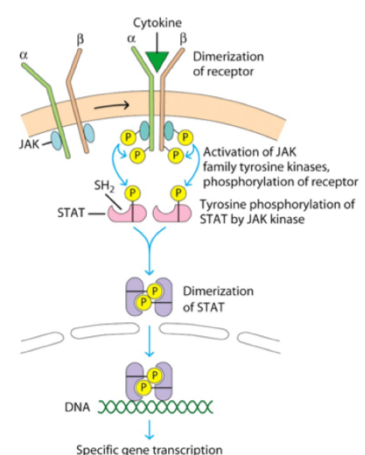
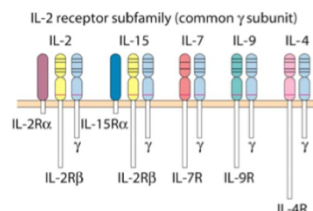
Deras namn avspeglar i stor utsträckning deras effekter:

- » IL = Interleukiner = Mellan leukocyter
- » TGF = Transforming growth factor
- » TNF = tumor necrosis factor
- » CSF = Colony stimulating factor

SIGNALERING

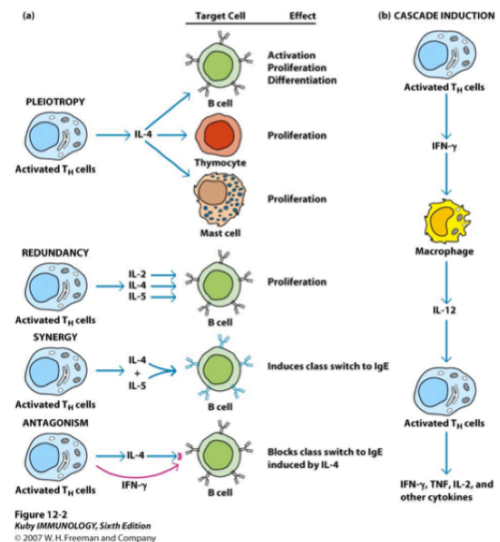
Generellt för cytokinernas receptorer är att de består av två kedjor, varpå ett JAK kinas sitter på varje kedja. Vissa receptorer kan även bestå av tre kedjor. Vid inbindning av en cytokin fosforylerar JAK både två STAT-molekyler, vilka bildar en dimer som fungerar som transkriptionsfaktor → specifik gentranskription.

Många cytokinreceptorer ser väldigt lika ut, vilket beror på att vissa kedjor är förekommande i flera olika receptorer. I bilden till höger visas exempel på hur fler IL-receptorer delar γ -kedja.



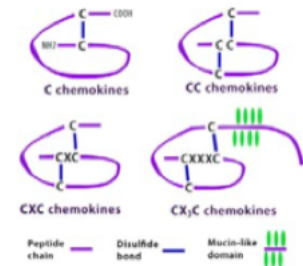
CYTOKINERS EFFEKTER

- » **Pleiotropi** – En och samma cytokin kan ha olika effekter på olika celler
- » **Redundans** – Fler olika cytokiner kan ha samma effekt på en cell
- » **Synergi** – Två olika cytokiner kan tillsammans inducera en viss effekt
- » **Antagonism** – En viss cytokin kan blockera en annan cytokins effekt vid närvaro av båda två
- » **Kaskad** – Cytokiner kan inducera kaskadeffekter, då en cytokin kan få en viss cell att utsöndra en annan cytokin som i sin tur kan få en annan cell att utsöndra en tredje cytokin osv.



KEMOKINER

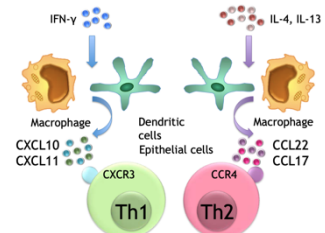
Dessa ämnen är speciella cytokiner som stimulerar migration av leukocyter. De finns en stor mängd olika kemokiner (ligander) som attraherar de celler vars receptorer de har på cellytan. Kemokiner kan delas in i olika undergrupper baserat på antalet cystein (aa) de innehåller. De kemokiner med "L" i namnet är ligander och de ämnen som utsöndras på den infekterade platsen och de kemokiner med "R" i namnet är dess receptorer (G-protein kopplad) vilka kommer föra leukocyten mot den högre koncentrationen kemokiner.



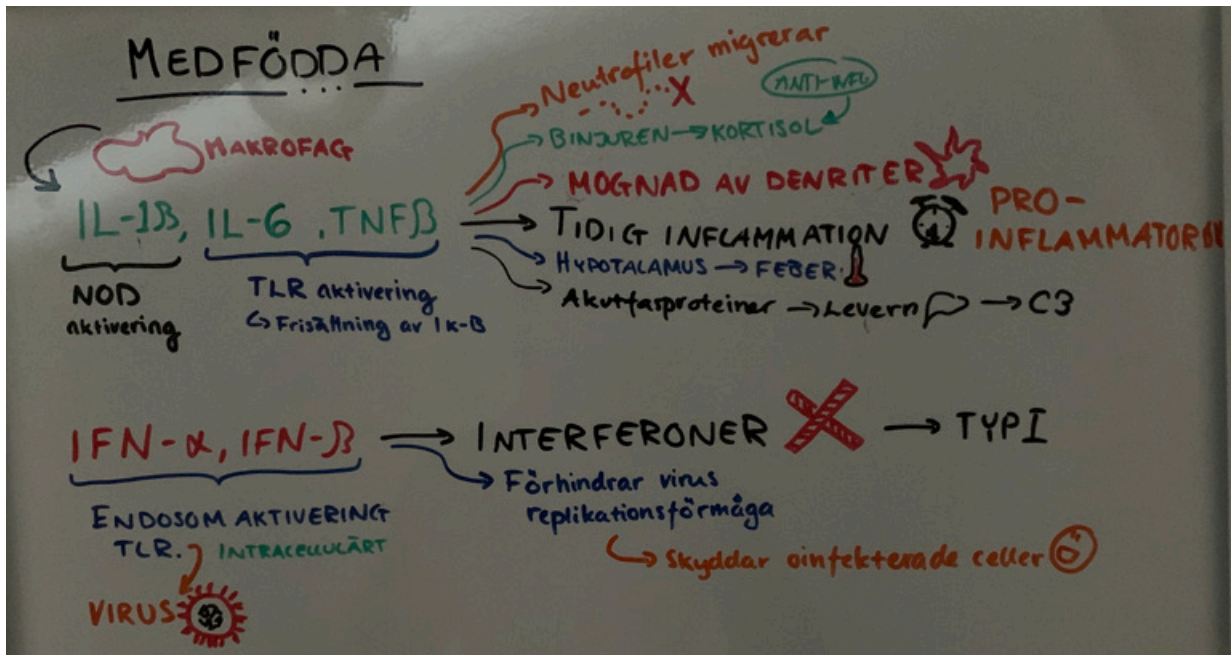
- » C – Består av ett par cystein
- » CC – Består av två, på varandra efterföljande, par cystein
- » CXC – Består av två par cystein, vilka frångår från varandra av en aminosyra

MIGRERING

Olika cytokiner, såsom IFN- γ och IL-4/IL-13, kan få makrofager, dendriter och epitel vid infektionen att utsöndra kemokiner vilket lockar dit ännu fler differentierade Th-celler. Detta kommer i sin tur öka mängden IFN- γ och IL-4/IL-13, vilket skapar en ännu högre utsöndring och gradient av kemokiner osv... På detta sätt bildas en feedback loop och kaskad där allt större och större försvar nå den infekterade platsen.



MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET



När DAMP eller PAMP binder in till extracellulära TLR eller till NLR kommer det resultera i en ökad produktion av **proinflammatoriska cytokinerna** samt även kemokinet **CXCL8**, vilken attraherar neutrofiler. Likt bilden ovan visar har de proinflammatoriska cytokinerna många olika effekter, och utöver de som är upprättade kommer de även att:

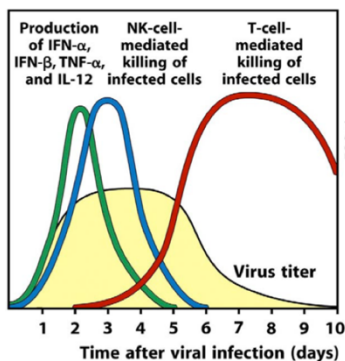
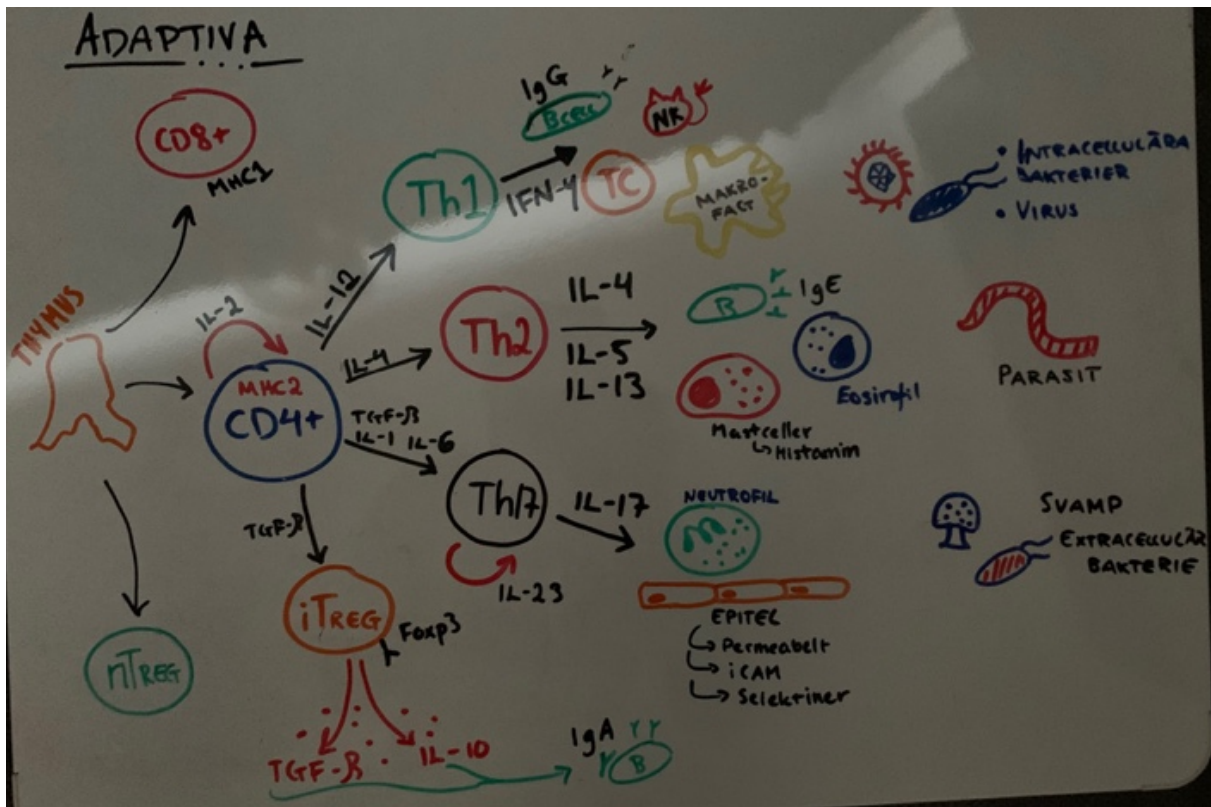
- » Öka produktion av leukocyter i benmärgen
- » Öka nedbrytning av muskler → ger immunförsvaret energi, men leder till muskelsmärta

PAMP, vilket utgörs av virtuellt RNA/DNA eller bakteriellt DNA, kan även binda till intracellulära TLR i endosomer. Vid denna händelse kommer det resultera i en ökad produktion av **interferoner** vars uppgift är att uppreglera antivirala proteiner i omkringliggande celler.

KOPPLAT TILL CORONA

- » Hos patienter med svaga interferonsvar ökar risken för svårare sjukdom.
- » Svårt sjuka patienter kan även ha antikroppar mot IFN-α, vilket försvårar kroppens uppreglering av antivirala proteiner.

ADAPTIVA IMMUNFÖRSVARET



VACCINATION

TENTAFRÅGA: Beskriv den immunbiologiska principen för hur ett vaccin uppväcker eller inducerar ett långvarigt immunsvär mot vaccinantigenet.

Vaccinupptag i antigen-presenterande celler, antigen processing till MHC klass II (och eventuellt MHC klass I) med CD4+ T cell (ev CD8 + T cell) immunaktivering och minnescellutveckling. Plasma- och B-minnescellutveckling.

PASSIV IMMUNISERING

Passiv immunisering innebär att man **inte väcker något immunologiskt minne**. Man får alltså ett kortvarigt skydd i och med att antikropparna som förs in i individerna kommer att brytas ned. Utan minnescellerna kommer inte fler antikroppar kunna bildas och kan därmed **inte räknas som ett vaccin**. Finns tre olika typer

- » **Immunglobulin** – tar en cocktail av antikroppar från random människor. Skyddar sjukdomar som **mässling** och **hepatit A** vilket gemeneman har blivit vaccinerade mot.
- » **Specifikt immunglobulin** – väljer ut individer som precis genomgått en infektion så man kan injicera högre koncentrationer av det. Används mot **rabies eller hepatit B**
- » **Monoklonala Antikroppar** – Injicerar B lymfocyter från personer som har bra antikroppar mot det. Detta skyddar mot extra speciella sjukdomar som ex. mot RS-virus (respiratoriskt syncytialvirus).

Denna typ av behandlingar sker vid neonatalavdelningar, vid rabiesbett eller när en person ska åka utomlands på kort varsel och inte hinner vaccinera sig.

AKTIV IMMUNISERING

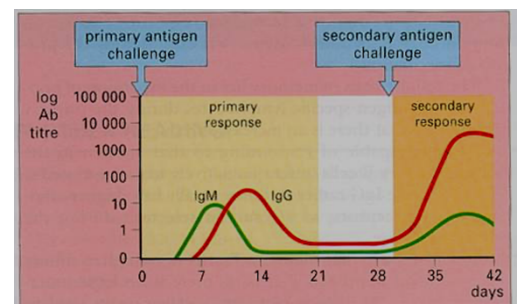
Aktiv immunisering är till för att bilda ett **immunologiskt minne**, vilket är själva principen för ett vaccin. Detta leder till en långvarig immunitet. Minnet skall bestå av:

- ⇒ B-celler med neutraliserande antikroppar som kan binda till antigenet och oskadliggöra dem
- ⇒ T-hjälparceller (CD4+) som reagerar på epitoper som uttrycks via MHC 2

Men gärna även:

- ⇒ CD8+ (cytotoxiska T-celler). För detta krävs dock levande patogen som kan infektera celler så att antigen uttrycks på MHC 1

På detta sätt kan kroppen känna igen ett antigen och få en snabb produktion av IgG antikroppar. Man kommer alltså fortfarande bli infekterad men inte så pass kraftigt att man får symptom i många fall
→ minnescellerna kommer att möjliggöra en kraftigare **sekundär respons**.

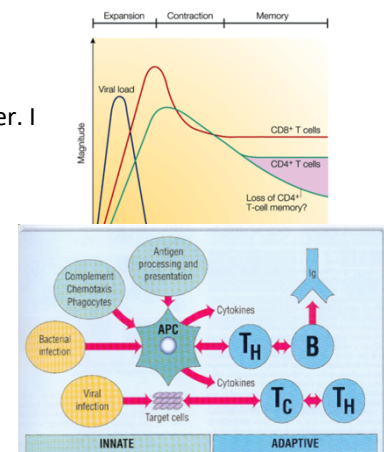


IMMUNOLOGISKT MINNE

- » **Expansion** = Virusmängd ökar
- » **Kontraktion** = vaccinet/viruset är "konsumerat"
- » **Minne** = i sekundära lymfoida organ med CD8-T centrala minnesceller. I perifera vävnader med CD4-T effektor minnesceller.

För att skapa ett **immunsvar** vill vi ge antigenet till APC (dendritter) och B-celler. Dessa ska helst ge upphov till MHC klass ett och två, vilket kan vara svårt då endast levande mikroorganismer tar sig in i cytosolen där MHC klass 1 bildas. De flesta antigener klarar inte detta.

När vi föds har vi endast naiva celler som **KAN** känna igen alla antigen, som kommer att aktiveras när de får dem presenterade. Stor andel av dem kommer bilda effektorceller där de kan ligga i tiotals år och producera

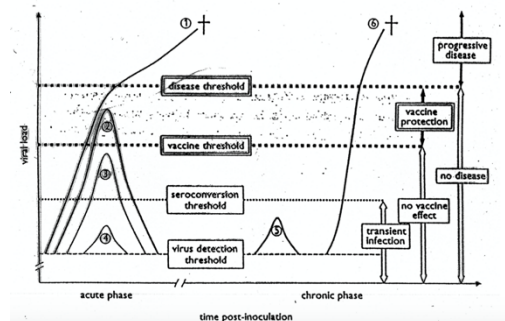


antikroppar. Men det kan **dessutom** bilda minnesceller som ligger i lymfoida organ och väntar på att få kontakt med antigenet.

⇒ När vaccin-antigenet presenteras så frisätter T-hjälparceller sina Th-svar som bildar minnesceller.

THRESHOLD HYPOTHESIS

Teorin handlar om att man vid aktiv immunisering behöver en bra balans med hur mycket virus som injiceras. En för stor mängd patogen/patogenprotein kan vara skadligt. Samtidigt kan en för låg dos leda till att antikroppar bildas, men inget immunologiskt minne för att infektionen varade under för kort tid. Vaccinet måste hitta ett fönster där majoriteten triggas igång ett immunologiskt minne med ett tillräckligt högt immunologiskt svar.



FLOCKIMMUNITET

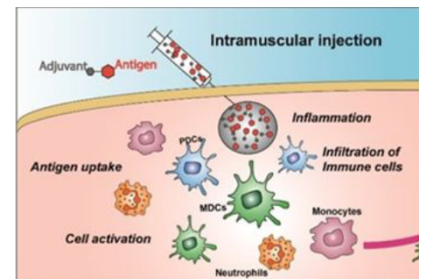
Flockimmunitet fås då ~80% av befolkningen är immuniserade. Hur stor andel som måste vara vaccinerade beror dock på hur smittsamt mikroorganismen är.

ADJUVANS

För att ett vaccin skall aktivera B och T celler måste även APC aktiveras. Detta sker genom att APC känner igen PAMP's vilket kallas **adjuvanseffekten**. Vaccinet måste därmed innehålla delar som både stimulerar det **immunologiska minnet** men även **adjuvanseffekten**.

Adjuvans innebär att "förstärka", vilket kan behövas vid subenhetsvacciner. På så sätt kan patogenet att bibehålla i sin ursprungliga form. Även avdödade vacciner kan behöva adjuvans. Adjuvanten fungerar som ett retande ämne för toll-receptorerna på APC för att öka immunsvaret. På det sättet kan man sänka vaccindosen genom att tillsätta adjuvans men samtidigt få en hög andel minnesceller.

- » **Aluminiumfosfat** är den vanligaste. Inte lika effektiv som många andra men har få biverkningar
- » Andra varianter → Freund's adjuvans (depå-adjuvant), ribosomlösningar, oljor i vatten, virosomer



TYPEN AV VACCIN

Levande attenerande vacciner – Ett levande virus som är försvagat. Kan krävas fler doser. Ex. MRP

- » **UPPTAG & PRESENTATION:** Levande attenuerande vacciner tas upp i APCs cytoplasma, varpå de bryts ned av immunproteasomen till korta peptider. Dessa peptider transporteras till ER via TAP och binds till MHC I, vilka på ytan presenterar för CD8+ T-celler. Kan även presenteras som MHC II.

Avdödade vacciner – Kemiskt behandlat så mikroorganismen dött. Framförallt MHC klass 2 presentation. Adjuvans behövs ofta vid vacciner som dessa. Ex. Hepatit A och B.

- » **UPPTAG & PRESENTATION:** Avdödade vaccinprotein tas upp av APC via endocytos. De degraderas i endosomen med hjälp av kathepsin till korta peptider. Dessa binds sedan till MHC II och presenteras för CD4+ T-celler.

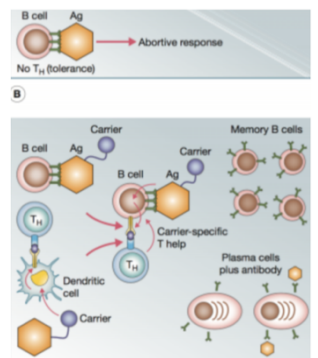
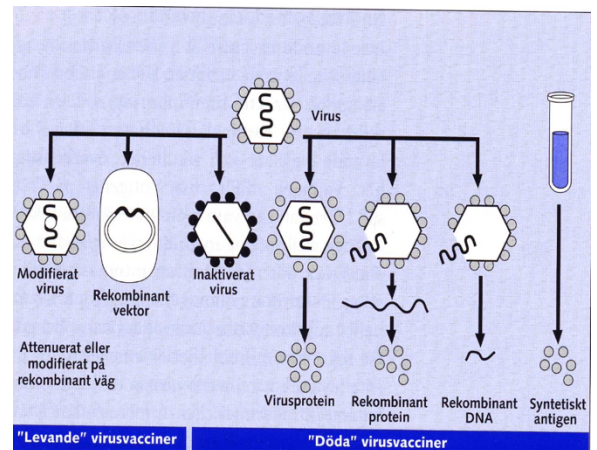
Övriga typer:

- » **Subenhetsvacciner** – Proteinbaserade subenhetsvaccin består av delar av virusets ytstruktur som aktiverar immunförsvaret. Denna teknik är säker men kräver adjuvans för att fungera bra. Man odlar viruset i labb för att sedan bryta ned det och isolerar virus protein. Höljeprotein från viruset blir vaccinet. Man kan odla upp endast höljeproteinerna genom att använda genetiskt material från viruset.
- » **Rekombinanata vacciner** - Ett rekombinant vaccin kan bland annat bestå av antigenkodande DNA-bitar som värdcellerna tar upp. De uttrycker därefter antigenet och presenterar det för immunsvaret, vilket efterliknar förloppet vid en naturlig infektion. Det framkallas ett humoralt och cellulärt immunsvaret mot de producerade antigenet.

Ett rekombinant vaccin kan även framställas genom att denna antigenkodande gen ges till bakterier eller celler på laboratorium, där det önskade antigenet odlas upp. Därefter renas det fram och behandlas med olika hjälpämnen till ett vaccin.

Exempel på vaccin som tillverkats genom rekombination är hepatit B och HPV.

- » **Konjugatvaccin** – Om antigenet är en polysackarid kommer antigenet ha en oförmåga att själv stimulera T-celler. I dessa fall måste antigenet kovalent bindas till proteiner (carrier) som i sin tur kan aktivera T-cellerna (se bild till höger).
- » **Peptidvacciner** – används mot cancer
- » **mRNA** – potent och effektivt. Covid.
- » **DNA-vaccin** – används mot ebola och zika-viruset. Dock inte godkänd för människor.

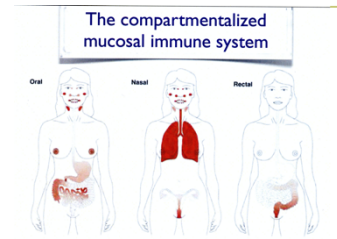


ADMINISTRATION

Parenteralt = intramuskulärt eller subkutant

Epidermalt = transkutant. Kan med denna metod sänka vaccindosen, men administreringen ser dock dramatisk/brutal ut. Sker på huden.

Mukosalt = oralt, nasalt, rektalt, vaginalt. Ger lokal effekt.



SVENSKA BARNVACCINATIONSPROGRAMMET

I Sverige har vi:

- » **allmän barnvaccination** – polio, MPR
- » **resevacciner** – hepatit A/B, rabies, gula febern, japansk B encefalit
- » **speciella riskgrupper** – hepatit B, TBE, influensa, tuberkulos.

I Sverige ges 12st barn och ungdomsvaccin. De är 10st plus (2) som ges till barn med risk för smitta. De olika är:

- Difteri
- Stelkramp
- Kikhosta
- Polio
- Haemophilus influenza typ B
- HPV
- Mässling
- Pneumokocker
- Påssjuka
- Röda hund
- (Tuberkulos)
- (Hepatit B)

Features of effective vaccines	
Safe	Vaccine must not itself cause illness or death
Protective	Vaccine must protect against illness resulting from exposure to live pathogen
Gives sustained protection	Protection against illness must last for several years
Induces neutralizing antibody	Some pathogens (such as polio virus) infect cells that cannot be replaced (e.g., neurons). Neutralizing antibody is essential to prevent infection of such cells
Induces protective T cells	Some pathogens, particularly intracellular, are more effectively dealt with by cell-mediated responses
Practical considerations	Low cost per dose Biological stability Ease of administration Few side-effects

Figure 15-27 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

MPR

MRP är ett vaccin mot mässlingen, röda hund samt påssjukan som har getts sedan 82. Vaccinet är **attunerande** vilket innebär att de måste fås i flera doser då de annars avdödas.

UTROTADE SJUDOMAR

Smittkoppor är nästan utrotat pga tre anledningar

1. De ges både som avdött och levande
2. Är endast ett Humant virus, dvs djur kan inte få det
3. Viruset har låg variabilitet i sina neutralisationskänsliga proteiner (inte så stora mutationer som exempel influensa)

Även **Polio** är nästintill utrotat. Finns tre olika typer varav alla är viktiga för att få immunitet.

1. Kan ges oralt eller intramuskulärt

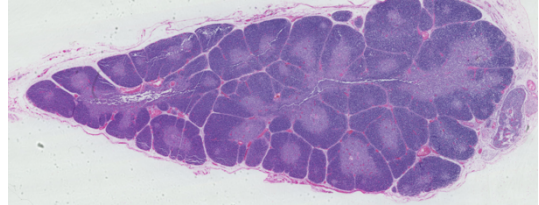
2. **Levande** eller **avdödat** : levande ger ibland allvarlig infektion
3. Många olika för- och nackdelar → aktiverar olika Ig.

HISTOLOGI

THYMUS

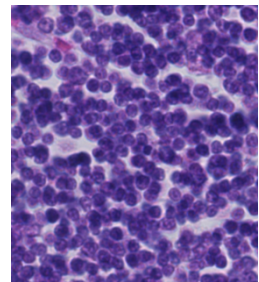
Thymus är ett primärt lymforgan, lokaliserat strax ovanför hjärtat, som ansvarar för T-cellsdifferentieringen.

Kapsel – Tunt bindvävslager som omger hela thymus. Från kapseln går **bindvävstrabekler** in i thymus och separerar denna i "falsa" lobuli. De kallas falska då de, till skillnad från ex. lungloberna inte är helt separerade från varandra utan bara kan se ut som sådant i 2D.



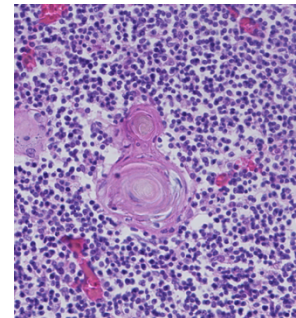
Cortex – Yttre mörkare regionen, vilken består av:

- » **Thymocyter** – Omogna T-lymfocyter med liten kärna och kondenserat kromatin
- » **Epiteloretikulära celler (ERC)** – Stora och ljusa celler som utgör stromat (bindväven) i thymus. De har även en viktig betydelse för blod-thymusbarriären. Dessa är färre till antalet än thymocyterna och finns i flera olika typer.



Medulla – Är **KONTINUERLIG** i hela thymus och ses som den ljusare regionen, vilken består av:

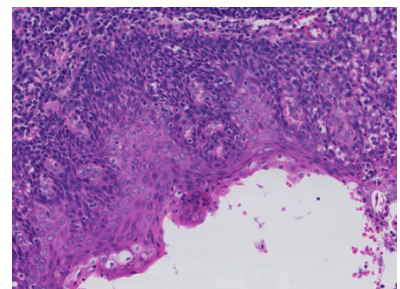
- » **Mogna T-lymfocyter** – Generellt större än de omogna
- » **Hassalska kroppar** – Dessa celler är ERC typ VI och har ett kanelbulleliknande utseende.



TONSILL

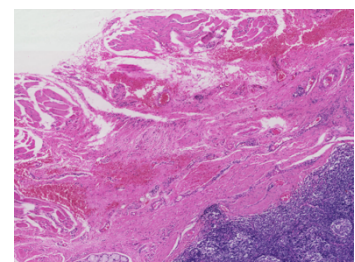
Tonsillerna är en typ av lymfoid vävnad (MALT) i svalget och utgör även en del av den Waldeyerska ringen. Det finns tre olika tonsiller; linguala, pharyngeala och palatinetonsiller.

Semiinkapslad – Hälften av tonsill, den del som mynnar ut mot munhålan, omges av **stratifierat skivepitel** och den andra hälften, den del som är inåtvänd, omges av en **bindvävskapsel**. Epitelet består av insprängda diffusa lymfocyter som finns i störst utsträckning i kryptorna.

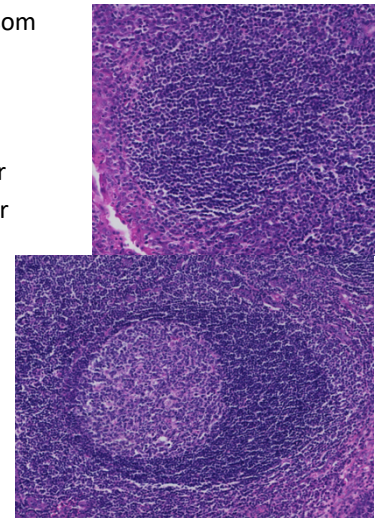


- » Från kapseln kan binävsseptan växa in i underliggande struktur.

Lymffolliklar – Finns belägna i submucosan och av både typen primär och sekundär.



- » I en **primärfollikel** ansamlas många mogna och naiva B- och T-celler som inväntar på att bli aktiverade.
- » En **sekundärfollikel** kan delas in i två olika zoner; en ljus kallad **germinalcentra** och en mörk kallad **mantelzon**. I germinalcentrat sker somatisk hypermutation och selektion, medan det i mantelzonen sker proliferering i hög grad, vilket är förklaringen till den mörka färgen.
- » I tonsillerna är det **I HUVUDSAK** sekundära folliklar man ser
- » Prolifereringen sker i den mörka zonen av germinalcentrat



LYMFKNUTA

Bindvävskapsel – Omger hela strukturen och skickar in trabekler (bindvävsstråk) i cortex.

Sinus – Kanal varigenom lymfan flödar och syns i preparat endast som vitt. Det finns olika sinus baserat på vart i lymfknutan de löper:

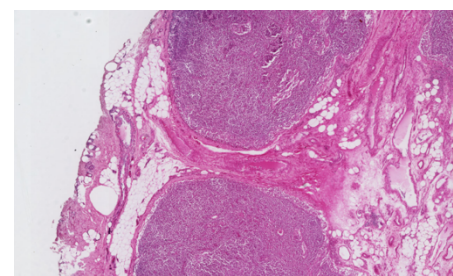
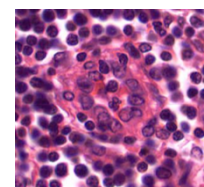
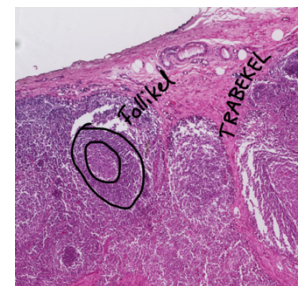
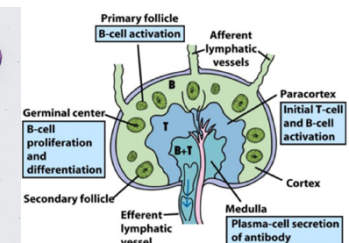
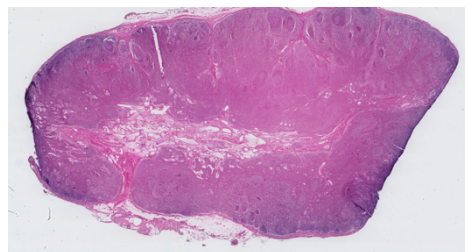
- » Subkapsulära sinus, hittas under kapseln
- » Trabekulära sinus, lokaliseras längs med trabeklerna
- » Medullära sinus, hittas i medullan och omges av mörksträngar

Cortex – Den yttre regionen av lymfknutorna, kan delas upp i två delar:

- » **YTTRE CORTEX** (B-cellszon) hittas precis under kapseln och består av sekundära B-cellsfolliklar, med både mantelzon och germinalcentra. Här hittas majoriteten av alla B-celler
- » **INRE CORTEX** (T-cellszon) hittas mellan det yttre cortex och medullan och består INTE av några folliklar. Denna zon består istället av majoriteten av samtliga T-celler.
 - I denna zon hittas även HEVs (High Endothelial Venules) vilket är blodkärl med kubiskt/cylindriskt epitel → bättre på absorption/sekretion

Medulla – Ljusare parti som består av medullära sinus, mörkstråk, plasmaceller och makrofager.

Hilus – Innebär en öppning där efferenta lymfkärl och vener går ut, samt artärer går in.



MJÄLTE

Mjälten är en reservoar för röda blodkroppar och en viktig komponent för omhändertagande av antigen som cirkulerar i blodet.

Bindvävskapsel – Omger mjälte och består av ett tjockt lager fibroblaster (avlånga kärnor). Bindväven skjuter ned och bildar trabekler som följs åt av artärer och vener.

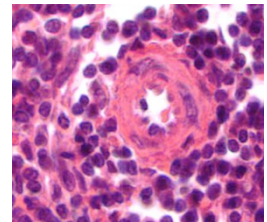
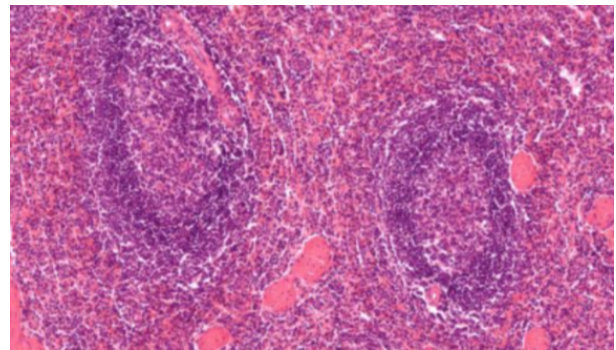
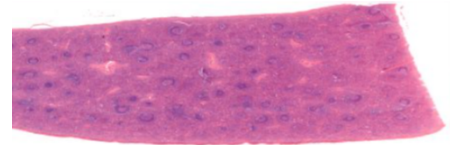
- » **Trabekelartär** med mycket omkringliggande bindväv
- » **Trabekelven** som är större och utdragen

Röd pulpa – Makroskopisk indelning som i preparat färgas in rött.

- » Här filtreras och degraderas röda blodkroppar, vilket sker i **venösa sinus** (syns som vita kanaler i preparat).
- » **Nätverk av retikulära mjältsträngar** – stödjevävnad som bygger upp hela mjälten

Vit pulpa – Utgörs av vita blodkroppar och färgas vanligtvis in blåa i preparat.

- » **Lymffolliklar** – Kluster av B-celler lokaliserade vid en central artär, vilka vanligtvis består av ett germinalcentra med aktiverade B-celler.
- » Centralartärer omges av PALS (periarterial lymphatic sheath), vilket består av mogna T-celler



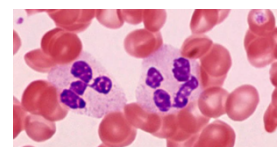
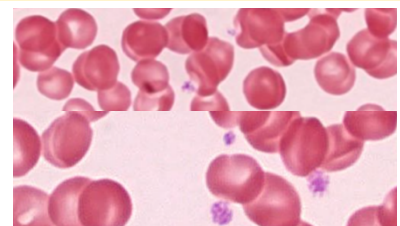
BLOD

Erythrocyter – Utgör majoriteten av alla celler i blodet, 98-99%

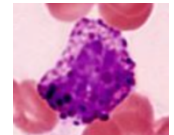
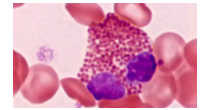
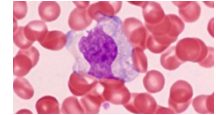
Trombocyter – Små cellfragment utan cellkärna, vilka färgas in basofiliskt

Leukocyter – Vita blodkroppar, vilka utgör 1-2% av alla celler i blodet. Nedan följer olika leukocyter samt procentuell andel av leukocyterna i blodet

- » **Neutrofila granulocyter** – 50-70%, har segmenterad kärna (2-5 segment)
- » **Lymfocyter (B och T)** – 20-40%, små celler vars cellkärna tar upp större delen av cytoplasman



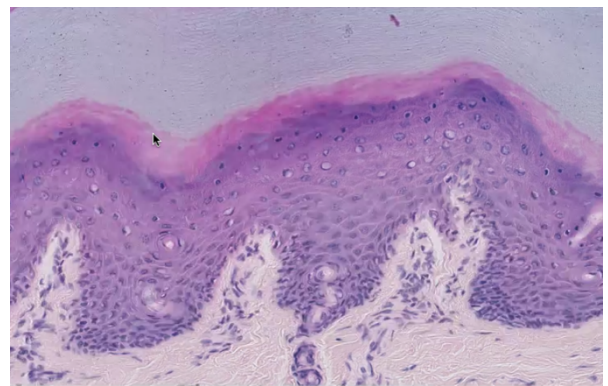
- » **Monocyter** – 1-6%, stora celler vars cytoplasma färgas något blått. Dessa saknar granule och har en stor bönliknande kärna
- » **Eosinofila granulocyter** – 1-3%, innehåller mycket granule som färgas rödrosa och har TVÅ lober
- » **Basofila granulocyter** – <1%, väldigt basofil med blå/svart granule



HUDEN

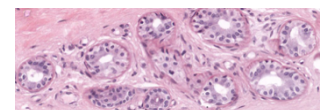
Epidermis – Överhuden är ett keratiniserat stratifierat skivepitel som i huvudsak utgörs av keratinocyter och melanocyter. Epidermis delas i fem lager i tjock hud, och i fyra i tunn hud (saknar lucidum).

- » **Stratum corneum** – Tjockt lager av döda keratinocyter (sk. corneocyter) vilka saknar både cellkärna och organeller.
- » **Stratum lucidum** – Hittas enbart i tjock hud
- » **Stratum granulosum** – Keratinocyter mer ett flertal basofilt infärgade granule i deras cytosol
- » **Stratum spinosum** – Keratinocyter är fästa till varandra av desmosomer och genomgår terminal differentiering samtidigt som de vandrar uppåt
- » **Stratum basale** – Ett enkelt lager av stamceller (epidermala stamceller) som vilar på basalmembranet, vilket är fäst i dermis. I detta lager hittas även melanocyter
 - Melanocyter står för produktionen av melanin och melanosomer, vilka utgör en individs pigmentering



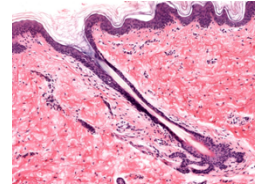
Dermis – Läderhuden består till största del av oregelbunden bindväv med uppgift att supporta epidermis.

- » **Stratum papillare** – Övre väckad del som ökar adhesionen till epidermis
- » **Stratum reticulare** – Övriga delen av dermis, bland annat bestående av:
 - Eccrina svettkörtlar – Ihopsnurrade tubulära körtlar och utförsgångar vilka både reglerar kroppstemperatur samt utsöndrar salter.



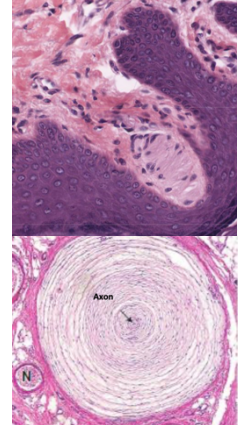
- Apokrina svettkörtlar – Återfinns endast i axiller och i perineum. Utsöndrar ett trögflytande sekret som börjar lukta vid nedbrytning av bakterier.

- Hårfolliklar – Finns endast i tunn hud och är ofta associerade med talgkörtlar. Talgkörtlarna är stora, "urtvättade" och ser lite nätiga ut. Cellkärnan ligger centralt.



- Känselkroppar – Består av en hel del receptorer, och i huden kan två strukturer tydligt ses:

- *Meissners korpuskel* – Nervändar i dermis som reagerar på lätt/försiktig beröring och hittas i stratum papillare.
- *Vater-Pacinis korpuskel* – Nervändar som känner av tryck och vibrationer och hittas i störst utsträckning i djupa dermis. Nervändan är en omyeliserad axon som somges av lameller bildade av specialiserade Schwannceller.



Subcutis – Underhuden består av lös bindväv och adipocyter

MIKROORGANISMER

VAD KÄNNETECKNAR LIV?

NÖDVÄNDIGT

Metabolism → Upptag av kemikalier från omgivningen, hur de nyttjas i cellen samt hur skräp elimineras till omgivningen.

Reproduktion → Cellerna delar sig och ger upphov till nya

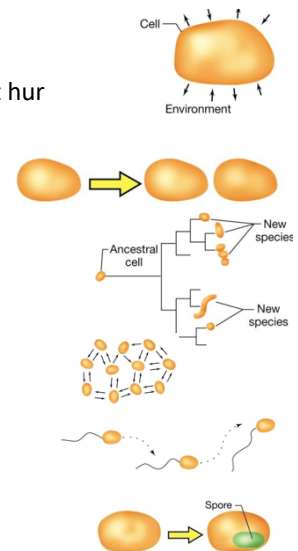
Evolution → Cellerna evolverar för att ge utrymme till nya biologiska arter

FÖREKOMMER OFTA

Kommunikation → Interagerar med varandra genom signalmolekyler

Rörelse → passiv eller aktiv rörelse

Differentiering → Formatera nya cellstrukturer exempelvis en spor, blir olika trots samma ursprung



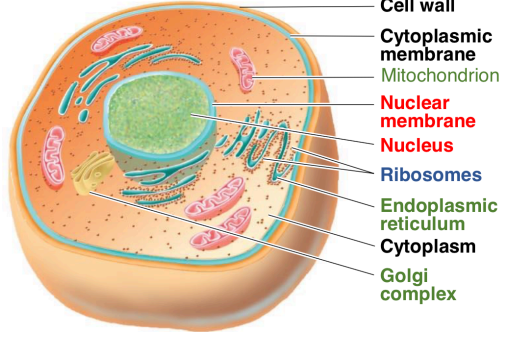
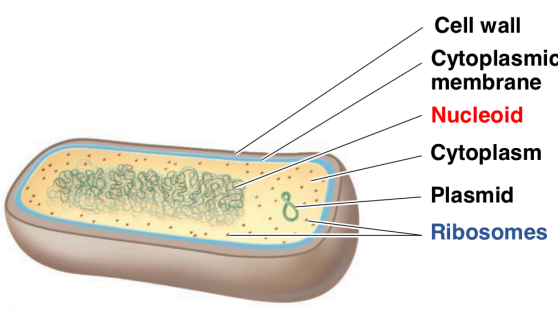
Cellen är den minsta grundenheten för liv. Cellen består av ett **cellmembran** som avgränsar den mot omgivningen, men är semipermeabel och kan därmed släppa in och ut molekyler. Inne i cellen finns en **cellkärna eller nukleoid** som innehåller genetisk information. Cellen är uppbyggd av fyra grundtyper av makromolekyler; **proteiner, nukleinsyra, lipider, polysackarider**.

VAD ÄR EN MIKROORGANISM?

Det är encelliga organismer i naturen vars livsprocesser alla kan ske inom en celltyp. Cellen kan vara både en prokaryot och en eukaryot. Vissa är farliga men majoriteten är nyttiga för oss.

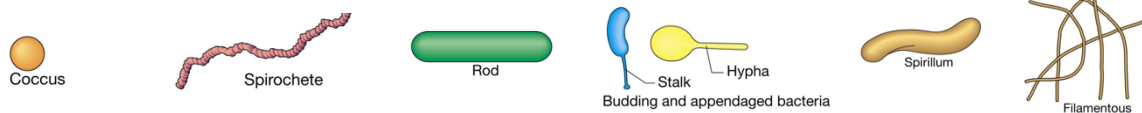
Definition prokaryot - Prokaryota organismer kännetecknas av att de saknar cellkärna, dvs. arvmassan är inte är skild från cytoplasman med ett kärnmembran. De saknar också de membranförsedda organeller, t.ex. kloroplaster och mitokondrier. **Innefattar bakterier och arkeer.**

Definition eukaryot - sägs en organism vara vars celler innehåller membranavgränsade cellkärnor.

Eukaryot	Prokaryot
 Cellväggen finns primärt i växtceller Större än prokaryota celler.	 Har inga membranomslutna organeller

MORFOLOGI

Mikroorganismen har ofta väldigt karaktäristisk form som är anpassad efter den miljö de lever i.



TYP AV MIKROORGANISMER

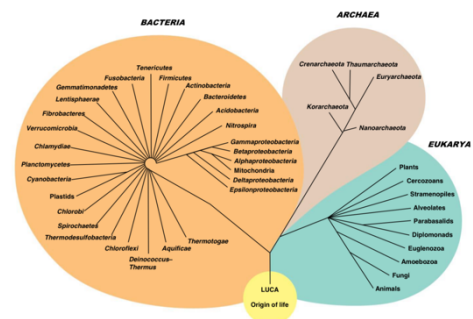
Grupp	Typ	Miljö	Övrigt
Eukaryota Storlek : 1-500 µm Saknar cellvägg	Alger	Jord och vatten	Fototrofa organismer
	Svampar	Flesta miljöer	Kan vara patogena Encelliga/filamentösa Viktigt för biodegradering
	Protozoer	Vattenmiljöer	Nån typ av motilitet Viktiga patogener
Prokaryota Storlek: 1-5 µm	Bakterier	Överallt	Utgör större delen av biomassan på jorden Mycket stor diversitet

	Arkeer	Extrema miljöer	Högt specialicerade Strukturellt och kemiskt olika jämför med bakterier Inga humanpatogena grupper Svåra att odla
ÖVRIGA LIVSFORMER	Virus	Snudd på om de ens räknas som liv	Ej celler Består av nukleinsyra och protein Saknar egen metabolisk aktivitet Kan inte reproducera sig själv
	Prioner		Infektiös partikel som kan inducera den infekterade cellen att dela sig själv Upphov till sjukdomar med långt förlopp – inget botemedel.

FYLOGENETISKA TRÄDET

Är den del av evolutionsbiologin som studerar arternas släktskap och relation till varandra. Det studeras genom DNA sekvenser isoleras genom PCR teknik, varvid bassammansättningen analyseras och jämförs mellan arter och stammar. Därefter kan man generera ett fylogenetiskt träd.

De fylogenetiska träden bygger på signalmolekylen från ribosomalt RNA, 16S rRNA hos prokaryota och 18S rRNA hos eukaryota. Analyserna av ribosomalt RNA har visat att man har tre distinkta cellinjer, så kallade domäner.

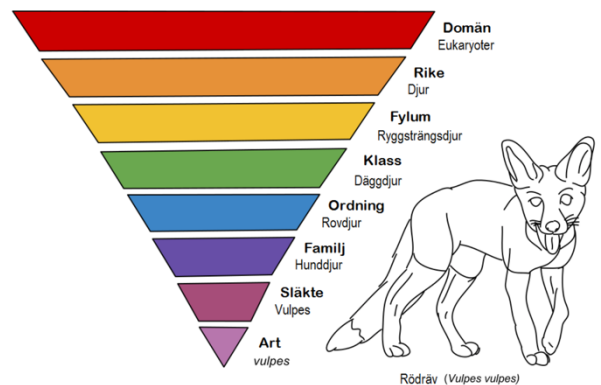


Den tidigaste molekylen man funnit är LUCA - last universal common ancestor. Bilden till höger visar hur stor diversitet bakterier har men den höga andel släktgrenar.

Finns en massa fler träd som beskriver eukaryoter och prokaryoter men vet ej om väsentligt egentligen?

TAXONOMI

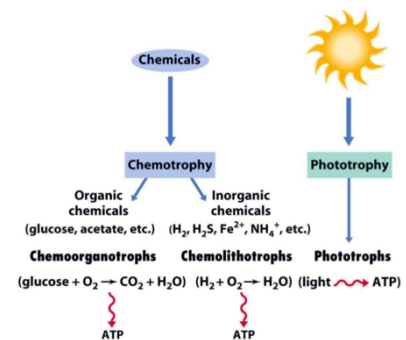
Taxonomi är vetenskapen om klassificering av organismer. Grunden lades av Carl von Linnaeus i *Systema Naturae* 1735. Vi kommer att fokusera på **art och släkte**. Vad som inte visas i bilden är nivåerna över art som är underart och stam. I en stam har alla exakt samma genetiska uppsättning.



MIKROBIELL ENERGIUTVINNING

Mikroorganismer kan vara **kemotrofa** eller **fototrofa** vid sin energiutvinning. Kemotrofa organismen använder kemiska substanser för sin energiutvinning. Därefter kan de delas in i två subclasser beroende på vilka substanser de använder. **Kemilitoautotrofer** använder oorganiska kemikalier som järn och ammonium för att utvinna energi, medan **kemiorganotrofer** nyttjar organiska ämnen som glukos eller acetat.

De **fototrofa organismerna**, så som alger, är en typ av självnärande organism som med hjälp av ljusenergi kan utvinna energi.



SAMPEL MELLAN MIKROORGANISMER OCH OMVÄRLDEN

Abiotiska faktorer (motsats till biotiska faktorer) är icke-levande faktorer som påverkar naturen, så som temperatur, pH, syre, ljus, tungmetaller etc.

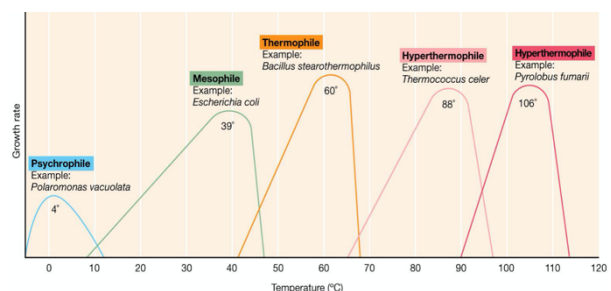
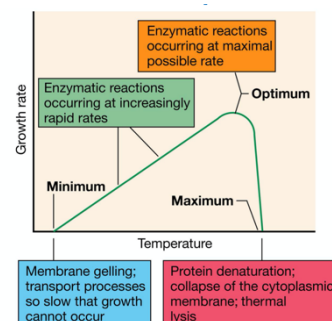
Temperatur – Viktigt miljöfaktor som styr **mikrobiell tillväxt**.

Mikroorganismen kan vanligtvis leva mellan -15 och 122 grader Celsius, lite beroende på vilken typ → kontinuerligt spann, ses på bild nedan.

Varje mikroorganism **har tre kardinala temperaturer**. Den lägsta temperaturen kännetecknas vid att tillväxt inte är möjlig på grund utav att den enzymatiska aktiviteten är otillräcklig för att möjliggöra tillväxt. Organismen behöver inte dö bara för att temperaturen understiger utan kan ligga latent. Vid högre temperaturer kan enzymatiska reaktioner ske och når sin peak vid kardinal temperatur nummer två, **optimum**, där enzymatiska reaktioner sker snabbast möjligast. Till sist når dess sitt maximum där proteiner/enzymer kommer att denaturera. Irreversibel process.

Bilden visar några exempel:

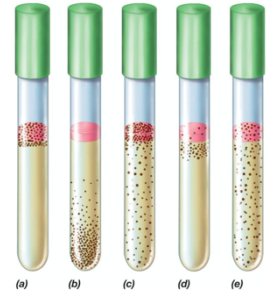
- » **Psychrofiler** är köldälskande. Optimum = 4 grader. Finns ofta i kalla miljöer (Antarktis) och i världshaven vars medeltemperatur är 5 grader.
- » **Mesofiler** (optimum mellan 20-45 grader). Ffa på varmblodiga djur (fåglar och däggdjur). Mesofiler kommer vi i kontakt med, GI-kanalen.



- » **Termofil eller hypertermofil** som finns i extrema miljöer. Inga kända eukaryota som överlever i mer än 60 grader. Bara arkeer och prokaryoter.
- » **Hypertermofiler** - optimum 88 grader och 106 grader, påträffas i heta källor. Bara arkeer och prokaryoter.

Syre – Syretillgången är viktigt för mikroorganismen, vissa vill ha mycket, vissa vill ha inget alls. I provrör kan man tillföra näring samt bakterier och sedan observera hur ”de lägger” sig i provröret.

- Obligat aeroba → syre är nödvändigt för tillväxt
- Anaeroba → Syre är direkt skadligt, och dör i dess närvaro
- Fakultativt anaeroba → behöver inte syre, men växer bättre i dess närvaro.
- Mikroaerobila → kräver små doser av syre, men växer bättre utan det.
- Aerotoleranta → tolererar syre, men är oanvändbart för dem.



Själva syret är inte farligt utan reaktiva oxidanter som sker när syret reduceras → så kallade reaktiva syremetaboliter! **Exempel;** Superoxide, väteperoxid, hydroxyl radikaler; giftiga syreradikaler

Aeroba bakterier, dvs organismer som klarar av syrets närvaro, har enzymer som kan omvandla dem till ickeskadliga molekyler → **Catalas, peroxidas, superoxide dismutas**. Bakterier kan ha kombinationer av dessa! Du behöver inte kunna namnen eller formlerna, men viktigt att förstå principen att de oskadliggör syret.

KOLETS OCH KVÄVETSKRETSLOPP

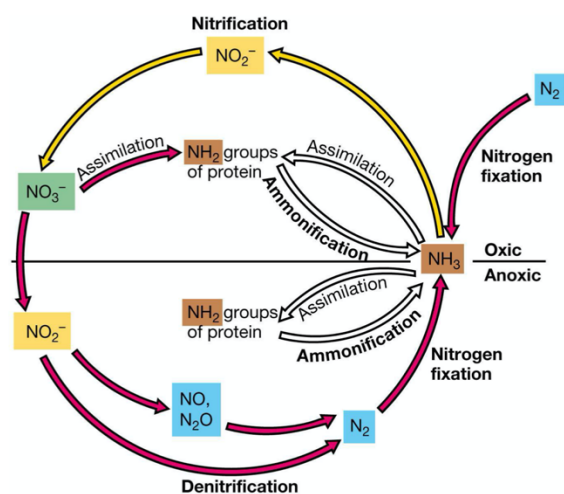
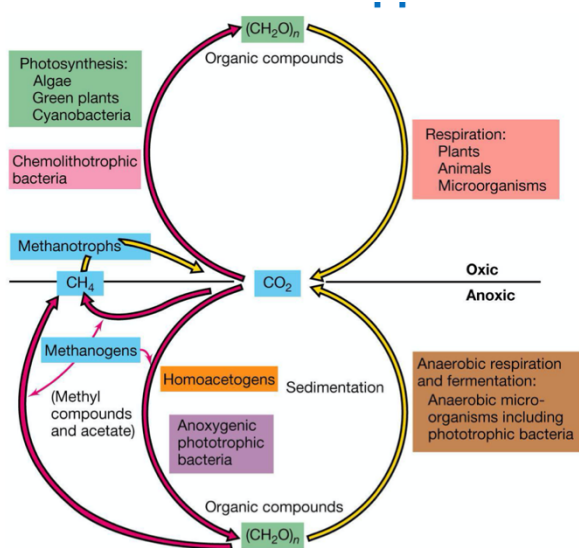
KOL

Aerob respiration – Process då energi utvinns ur lagrad näring, glukos, sker i cellerna och bildas koldioxid, som genom fotosyntes kommer nya kolförbindningar att bildas. Processen kräver syre

Anaerob respiration – kan genomföras av vissa prokaryoter, ex sulfatjoner.

Kväve

80% av jordens atmosfär består av kväve och är nödvändigt för att liv på jorden. Gasformaiga kvävet omvandlas med hjälp av ett enzym som bakterierna besitter som kombinerar kväve med väte för att bilda ammonium. Ammonium kan sedan bakterierna använda.



INTERAKTION MELLAN POPULATIONER AV MIKROORGANISMER

Neutralism = förblir opåverkade. Ovanlig/icke existerande.

Kommensialism = Ena populationen gynnas medans den andres effekt är försumbar.

Mutualism = Lever i samexistens där båda gynnas av interaktionen.

Konkurrens = är viktigast i evolutionen. Exempel är när två arter äter från samma ställe. Båda utvecklar nicher för att underlätta överlevnad.

Predation = penetrera en population med proteiner och utnyttja denna som energikälla. Inte så vanligt förkommande. Vampyrococcus sätter sig på en annan bakterie och förstör denna och tar åt sig av dess näring. Den andra populationen dör.

Parasitism = Ena parten gynnas medans den andra missgynnas, men kan trots det tillskillnad från predation, överleva. Virus kan infektera alla kända celltyper är ett exempel.

Interaktioner mellan bakterier och eukaryota organismer

- **interaktioner mellan bakterier och svampar**
 - ex bakterier kan enzymatiskt attackera svampar
- **interaktioner mellan bakterier och högre växter**
 - ex kvävefixerande bakterier, växtpatogener
- **interaktioner mellan bakterier och djur**
 - ex lysorgan hos fisk, vommen hos kor
- **interaktioner mellan bakterier och människa**
 - ex normalflora, patogener

MIKROORGANISMENS BETYDELSE FÖR MÄNNISKAN

Agrikultur (jordbruket) – Mikroorganismer upprätthåller god näring i jorden, fixerar näringsämnen från luften, bryter ned dött material, lagrar kol, byta ned giftiga ämnen, frisätta ämnen som ökar tillväxten hos växter → **näring görs tillgänglig.**

Mat – Bakterier finns naturligt i den mesta maten vi äter, vissa mår vi bra av, vissa blir vi sjuka av. Vi använder dessutom av svampar i dessertostar, eller i fermenterade charkuterivaror nyttjas mjölksyrabakterier.

Forskning – identifiera sjukdomar, framställa mediciner

Energi – intresset för mikroorganismer och att skapa hållbar energi är stort. Nyttjas för att städa upp efter tungmetaller som frisatts i naturen

Bioteknologi – Genetisk modifiera organismen, producera mediciner (insulin), genterapi för vissa sjukdomar.

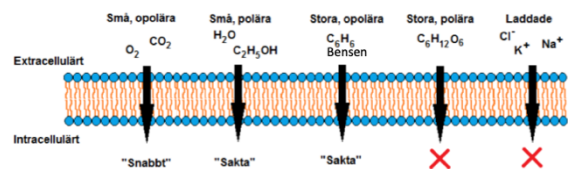
BAKTERIER

De prokaryota cellerna är likt de eukaryota cellerna skyddade mot dess omgivning av olika typer av barriärer.

CELLMEMBRANET

Detta membran utgör den innersta barriären och är uppbyggd av ett dubbellager fosfolipider. Det avskiljer cellernas cytoplasma från omgivningen, och möjliggör på så vis att celler kan leva i olika extrema miljöer. Hos bakterier består cytoplasman bland annat av genetiskt material (mestadels är cirkulärt strukturerat), plasmider (små genetiska enheter), fria ribosomer samt strukturella och enzymatiskt aktiva proteiner. Det är av största vikt att den intracellulära miljön upprätthålls för cellens överlevnad, med den extra cellulära miljön kan variera kraftigt.

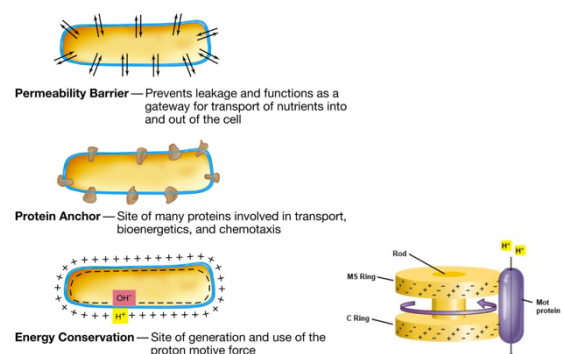
Membranen är semi-permeabla, vilket innebär att **små/opolära** molekyler snabbt kan diffundera passivt över det. Även **små/polära** samt **stora/opolära** molekyler kan passivt diffundera över membranet, men detta går långt mycket långsammare. För **stora/polära** respektive **laddade** ämnen behövs dock transportproteiner för transport över membranet. Förutom transportproteiner hittas även proteiner kopplade till cellens motilitet i membranet, vilka bland annat kan vara kopplade till flageller.



FUNKTIONER HOS CELLMEMBRANET

Cellmembranet har tre huvudsakliga funktioner:

1. Cellmembranets VIKTIGASTE funktion är att vara en **selektiv barriär** som endast släpper igenom vissa ämnen. Det ska förhindra läckage samtidigt som det ska upprätthålla transport av näringsämnen in samt slaggprodukter ut ur cellen.
2. **Förankring** – Bakterien ska kunna binda in till olika ytor och celler.
3. **Energilagring** – Bakterien bygger upp en elektrokemisk gradient över dess membran, med positiva laddningar utanför och negativa laddningar innanför. Denna gradient kan bakterien sedan använda på ett liknande sätt som ATP-syntaset i elektrontransportkedjan. Motorproteiner utnyttjar gradienten av vätejoner och skapar en rörelse vid införsel av dessa till cellen. Detta system är oerhört effektivt och kan generera en hastighet av 60 celllängder per sekund.



CELLVÄGG

Cellväggen hos bakterier är belägen utanför cellmembrantet och består av polysackarider kallade **peptidoglykan**. Cellväggen bestämmer bakteriens morfologi samt fungerar som ett fysiskt skydd mot omgivningen, men även mot det osmotiska tryck som byggs upp inuti cellen självt.

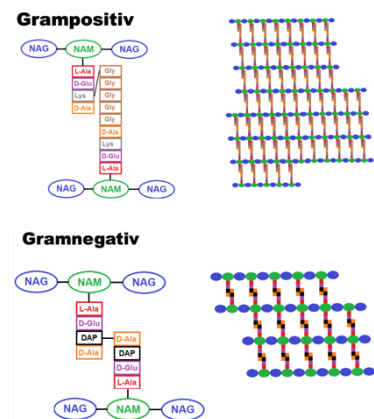
Bakterier kan delas in i två undergrupper, **grampositiva** respektive **gramnegativa**, och är på så vis uppkallade efter metoden för bakteriefärgning. Att kunna skilja på dessa olika typer av bakterier är viktigt i valet av antibiotika, då vissa antibiotika endast verkar på den ena typen. **OBS! Det finns även bakterier som saknar cellvägg och därmed varken är + eller -.**

PEPTIDOGLYKAN

Dessa polysackarider består av två olika huvudkomponenter kallade **NAG** (N-acetylglukosamin) samt **NAM** (N-acetylmuraminsyra). Utöver dessa två huvudkomponenter består peptidoglykanet även av aminosyror samt antingen av **DAP** (diaminopimelicsyra) eller **Lysin**.

Både hos grampositiva respektive gramnegativa bakterier är cellväggen uppbyggd av repetitiva peptidoglykanenheter. I X-led stabiliseras enheterna av kovalent bundna NAM och NAG, där NAG även är kovalent bundet till en aminosyrakedja. Dessa aminosyrakedjor är de som utgör skillnaden mellan en grampositiv och en gramnegativ cellvägg.

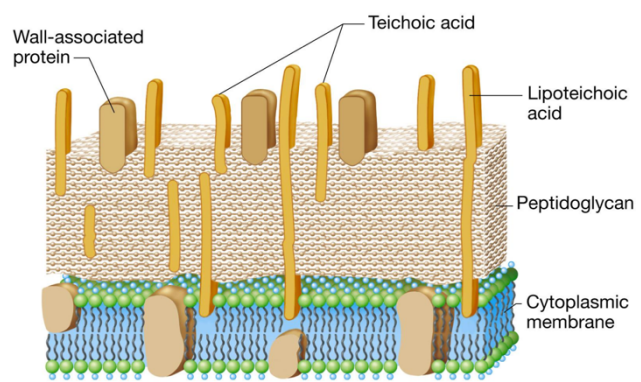
- » Hos **grampositiva bakterier** ser strukturen ut likt till höger. Lysin, som är speciellt för just grampositiva bakterier, kommer binda till en glyckinedja av varierande antal (mellan 3–20 st).
- » Hos **gramnegativa bakterier** ser strukturen något annorlunda ut, där DAP förekommer istället för lysin och binder till alanin. Detta lager kommer generellt bli tunnare, då dessa peptidoglykanenheter saknar glycin.



GRAMPOSITIVA BAKTERIER

De grampositiva bakterierna har en tjock cellvägg som ämnen lätt diffunderar igenom. I det tjocka lagret peptidoglykan finns även en del syror med lite olika funktioner:

- » Lipoteikonsyra förankrar sig i cellmembranet och ger stabilitet till cellväggen
- » Teikonsyra används för bakteriens vidhäftning till olika saker.

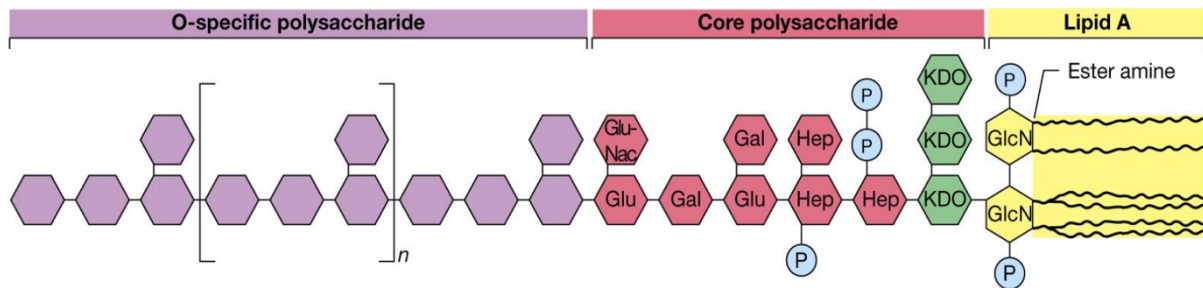


GRAMNEGATIVA BAKTERIER

De gramnegativa bakterierna har också en cellvägg, men en väldigt tunn sådant, som är beläget i det periplasmatiska utrymmet. Utanför det periplasmatiska utrymmet lokaliseras även ett yttre membran (endast hos gramnegativa) som bland annat består av lipopolysackarider (LPS).

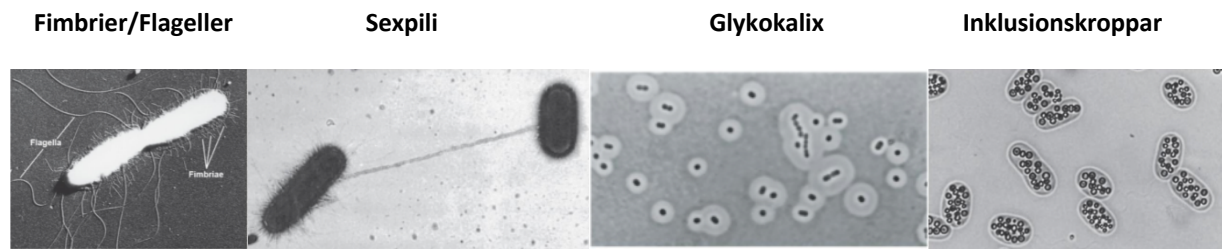
LPS är toxiska **endotoxiner** som frigörs vid bakterielysering. De är **virulensfaktorer** och deras toxiska egenskaper kan framkalla hög feber, kräkningar respektive diarréer om de når blodbanan (sätt för den att sprida sig). En virulensfaktor är ett giftigt ämne med viss påverkan på andra organismer. LPS är komplexa molekyler bestående av tre delar:

- » Inre delen består av lång fettsyror som interagerar med fosfolipider i cellmembranet.
- » Mellersta delen (kärnan) består av kolhydrater och ser exakt lika dan ut hos samtliga gramnegativa bakterier.
- » Yttre delen, kallad O-antigen, är den det som ger upphov till bildandet av antikroppar hos den organism bakterien infekterar.



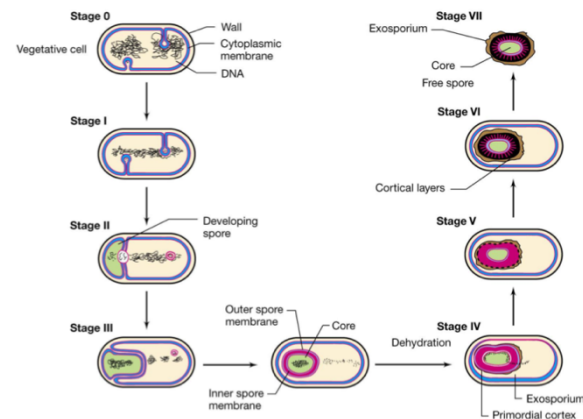
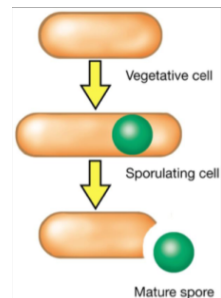
CELLKOMPONENTER

- » **Fimbrier** – Små trådliknande utskott längs en bakteries cellvägg (gramnegativa) vars funktion är att vidhäfta.
- » **Pili** – Längre utskott än fimbrier, vars funktion också är att vidhäfta.
- » **Sexpili** – Utskott som binder till annan cell för att generera en överföring av genetiskt material.
- » **Flageller** – Långa proteinstrukturer kopplade till motilitet och rörelse.
- » **Glykokalix** – Klibbigt och slemmigt material på cellytan som gynnar vidhäftning mot fasta ytor, samt som skyddar mot fagocytos (av andra celler) och uttorkning. Glykokalix kan även omkapsla stora kluster av bakterier, kallat **biofilm**, vilket ökar bakteriernas försvar.
- » **Inklusionskroppar** – Lagring av energireserver intracellulärt i fördelaktig form. Om ämnena istället varit lösta i cytoplasman hade det lett till ökad osmotisk stress. De lagrar bland annat glykogen och svavel.



ENDOSPORER

Vissa bakterier, bland annat jordlevande stavformade bakterier, kan bilda sporer som följd av ogynnsamma förhållanden. De bildas bland annat då det blir ont om näringsämnen, genom en komplicerad process som redovisas i bilder nedan. Arvsmassan kapslas in av en tjock och tålig vägg innan de färdiga endosporerna till sist frigörs som följd av bakterielysering. När de yttre omständigheterna åter blir gynnsamma (t.ex om sockerarter finns till hands) så omvandlas endosporerna åter till vegetativa celler inom några minuter. Dessa endosporer kan klara sig i tuffa miljöer i flera tusen år innan de regenereras.



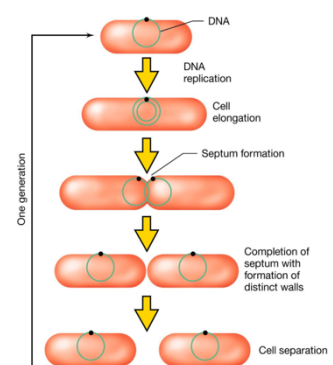
MIKROBIELL TILLVÄXT

Denna tillväxt kan studeras på två olika sätt:

GENERATIONER

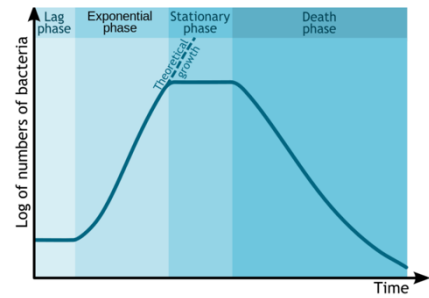
Cellen kommer först och främst att öka i storlek, vilket den gör om det råder gynnsamma förhållanden med bland annat god metabolism och rätt pH. När allt DNA replikerats och cellen uppnått rätt storlek kommer denna att dela sig genom bildning av ett septum dottercellerna sinsemellan. Celldelningen hos prokaryoter kallas för **binär fusion**.

Från en modercell kommer två dotterceller att bildas, vilket då kallas för en generation. Tiden det tar att få från en cell till två kallas för generationstid.



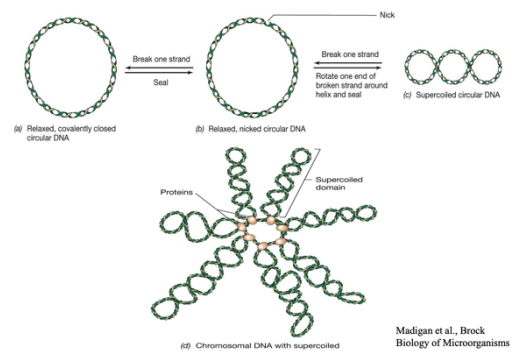
POPULATIONSTILLVÄXT

- » **Lagfas** - När en bakterie planteras i ett näringsrikt odlingsmedium tar det ett tag innan den börjar att dela sig. Detta beror på att den behöver syntetisera genetiskt material och tillväxa.
- » **Exponentiell fas** – När denna fas inleds börjar bakterien/bakterierna tillväxa exponentiellt (= så fort som möjligt). Denna fas kännetecknas av snabb replikation och det är i detta skede en bakteries **förökningshastighet** bestäms.
- » **Stationärfas** – Efter ett tag planar tillväxten ut och lika många bakterier som bildas kommer även att dö (= bakteriekulturen hålls på en jämn nivå). Detta kan bero på att näringen inte räcker till eller att det inte finns utrymme för fler bakterier att bildas.
- » **Dödsfas** – Till sist kommer bakteriekulturen att dö ut, som följd av näringsbrist eller skada av de toxiska slaggprodukter bakterier producerar.



BAKTERIEGENETIK

Organisationen av DNA hos prokaryoter skiljer sig någorlunda från eukaryoter. Bakterier har EN "bakteriekromosom", vilken dock skiljer sig från våra kromosomer. Vanligtvis är bakteriens DNA ringslutet, vilket ger molekylens stabilitet. De flesta prokaryoter är därför haploida (endast en kopia av genomet i en vilande cell), vilket är fördelaktigt vid replikation då denna kan ske många gånger snabbare än för en diploid cell. Det ringslutna DNA:t kan, med hjälp av specifika proteiner, coila sig och därmed anta en sådan struktur som bilden till höger visar. Denna tvinnande struktur ökar dess skydd mot degradering.



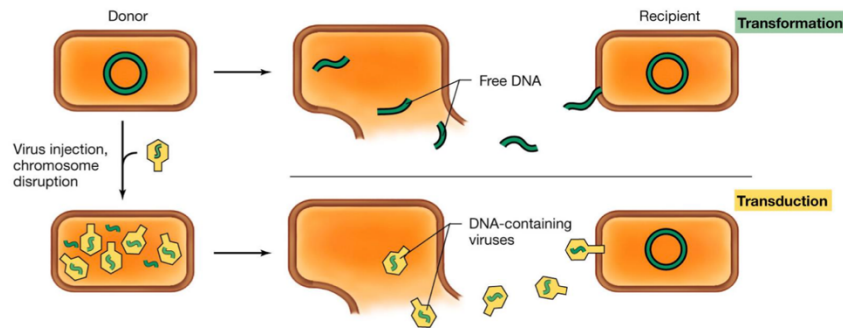
Inuti en prokaryot ligger dess DNA aggregerat i cytoplasman. Det omges INTE av ett kärnmembran och interagerar INTE med några histoner. Denna DNA-klump kallas för **nukleoid**. Utöver nukleoiden finns även små extragenomiska DNA-segment kallade **plasmider** som kodar för vissa proteiner. Dessa plasmider är sällan livsnödvändiga för cellen, men bidrar med positiva egenskaper till cellens överlevnad.

GENETISKT UTBYTE

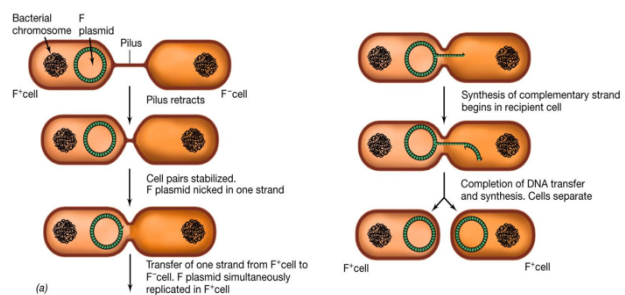
Det har visat sig att prokaryoter kan överföra plasmider två celler emellan (i vissa fall även hela kromosomer, men ytterst ovanligt). Från en donatorcell till en mottagarcell med funktion att förstärka mottagarcellens genetiska uppsättning. Mekanismerna för dessa överföringar kan ske på tre olika sätt:

- » **Transformation** – Överföring av fritt DNA till en cell. När en cell lyserar kommer DNA-segment att frigöras i vävnaden. Dessa kan binda till receptorer på andra levande celler, vilka därefter antingen kan integreras till mottagarcellens genom eller degraderas. **Naturlig kompetens** innebär att cellen bär på dessa receptorer. **Artificiell kompetens** induceras på labb → cellen blir mer genomsläpplig.
- » **Transduktion** – Virusmedierad (bakteriofagmedierad) DNA-överföring. En virusinficerad bakterie kan bakteriofager bildas, vilka både bär på virusets och en del av bakteriens genetiska material. När denna

bakteriofag infekterar nästa cell kommer bådas DNA att sprutas in i värdcellen, vars ribosomer kommer börja producera proteiner utifrån virusets och bakteriens DNA → rekombinerat DNA.



- » **Konjugation** – Överföring av plasmider, vilket kräver "cell till cell"-kontakt. Donatorcellen sänder ut utskottet sexpili som binder in till mottagarcellen och för den närmare. När de båda cellerna är i kontakt med varandra bildas en öppning dem emellan där syntetiserat genetiskt (efter replikation) material kan överföras till mottagarceller. Exempel på detta är gener för antibiotikaresistens → mottagarcellen gynnas av detta.



VIRUS

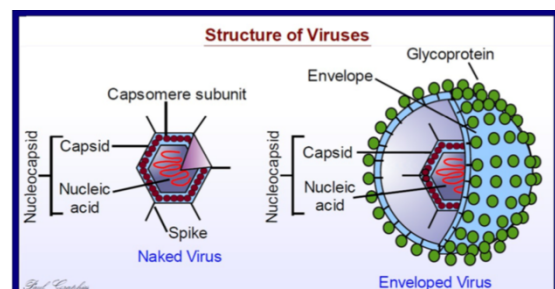
Virus är det latinska namnet för toxin och innehåller enbart en form av nukleinsyra (RNA eller DNA). De är strikt beroende av levande celler för replikation (förökning), då virus inte innehåller något eget maskineri för replikation, transkription eller translation.

- » Idag finns omkring 322 000 identifierade virus, vilket **ICTV** jobbar med att kartlägga. Av dessa hör omkring 6650 till djurvirus och kan drabba oss, men långt ifrån alla virus är skadliga. En del virus ingår till och med i vår **normalflora**.
- » Normalflora utgörs av en stormängd virus i bland annat munhåla, hud och mag-tarmkanal, vilka kan vara retro eller latent. **Latenta virus** har förmåga att ta sig in och plantera sig i en värdcell, för att därefter stängas av och förbli där helt osynlig för immunförsvaret. **Herpesviruset** är ett exempel på ett sådant virus och utgör därför en del av normalfloran hos många människor. De kan vid vissa stimuli aktiveras och ge "utbrott" för att sedan återgå till inaktiverad form:

STRUKTUR

Som tidigare nämnt består virus av DNA eller RNA.

- » DNA kan vara enkelsträngat (**SS**), eller dubbelsträngat (**DS**) samt linjärt eller cirkulärt.
- » RNA kan också vara **enkel- (ss)** eller **dubbelsträngat (ds)**, men även **positiv (+)** eller



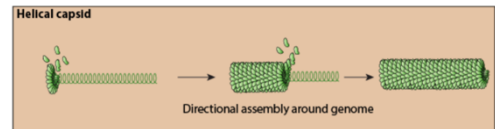
negativt (-) laddat. Dess laddning kommer spela stor roll vid virusets intrång i en värdcell.

Även **Kapsiden** som omger kärnan kan ha olika strukturer varvid de två vanligaste är:

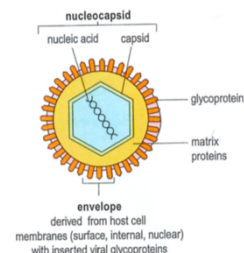
- » **Iksaederal** – Bygger en kapsidstruktur som liknar en fotboll som är uppbyggd av liksidiga trianglar. Formen kallas Iksaederal. Struktur är mer komplex där arvs massa i mitten. Solid struktur, kraftfull. Motstår mycket påfrestningar. **Ex. calicivirus (vinterkräksjukan)**



- » **Helikal** – Bygger en helikaltunnel kring arvs massan tills den blir dold. Strukturen är mindre komplex. Eftersom arvs massan ligger ostrukturerat i viruset krävs det ett ytterligare hölje. Exempel; **influensavirus**



Virus kan vara **nakna** dvs att deras kapsid är direkt blottad mot omgivningen. Andra proteiner, så kallade **höljeförsedda** virus har ett Lipidhöljet hjälper viruset att **tränga in** i nya värdceller. De höjeförsedda kan bestå av upp emot 200 proteiner. Glykoproteinerna på höljets utsida gör att viruset kan identifiera och fästa sig vid receptorerna på den nya värdcellens membran.



Begrepp	Definitioner
Virion	Den kompetenta och kompletta viruspartikeln
Kärnan (core)	Nukleinsyran (RNA eller DNA)
Kapsid	Protein strukturen som utgör kärnan utan nukleinsyran. Skyddar arvs massan. Helikal eller ikosaedral struktur.
Kapsomer	Proteinsubenheter som bygger upp kapsiden
Nukleokapsid	Kärnan + kapsiden
Matrixprotein	Stödjande hölje under yttre höje
Hölje/Envelope	Lipidmembran som finns hos vissa virus utanför kapsidan, virusproteiner fäster på ytan.
Peplomer/spike	Morfologisk proteinenhet som kan sticka ut från höljet.

VIRALA ENZYMER

- **vRNA-beroende RNA-polymeras** (hos RNA-virus), kallas även Rnase
- **vDNA-polymeras** hos DNA-virus
- **vOmvänt RNA-polymeras** hos retro- och hepadnavirus (naturvidrigt)
- **vProteaser**.

RNA-virus: vRNA-beroende RNA-polymeras (Rnase) är väldigt viktigt och finns ingen liknande ekvivalent i celler. En del RNA virus har minuspolaritet medan en del har arvs massa med pluspolaritet. Pluspolaritet betyder att det liknar cellens mRNA som sedan kan translateras till

proteiner. Virus med minusRNA kan ej hanteras av cellen polymeraser och kan då ej bli translaterade till proteiner som viruset behöver för att kunna föröka sig. Det är det detta enzym är till för. Det gör om minus till plus.

DNA-virus: har vDNA-polymeras för att kunna föröka sitt DNA-genom.

Retrovirus: vOmvänt RNA-polymeras/ omvänt transkriptas som vi har i vår arvsmassa sen födseln. Gör DNA mer RNA som mall så att det kan passa våra kromosomer om de ska integreras där.

Alla virus har även **vProteaser** för när virus tillverkas görs de ofta i fel storlek och de behöver trimmas för att kunna passa in i viruspartikeln. De är också till för att bilda icke-strukturella (immunmodulerande protein) proteiner, ex NS1/NS2. Det är proteiner som kan manipulera våra cellers förmåga att kunna reagera på virustranskriptionen/translationen/replikationen. De döljer alltså för cellen vad som försiggår och ger virus mer tid att föröka sig.

VIRULENSFAKTOR

De beståndsdelar hos en organism som avgör dess förmåga att **orsaka sjukdom**, men som inte är nödvändiga för organismens livskraft i övrigt. Förmåga att framkalla sjukdom hos värdcell beror på dos samt hur väl cellen kan försvara sig.

Virulensfaktorer inkluderar:

- » Adhesionfaktorer
- » Invasionsfaktorer
- » Replikationsfaktorer/enzymer
- » Toxiner
- » Resistansfaktorer
- » Cytotoxiska enzymer
- » Immunmodulerande faktorer
- » Fristättningsgenskaper

Critical steps in viral pathogenesis.

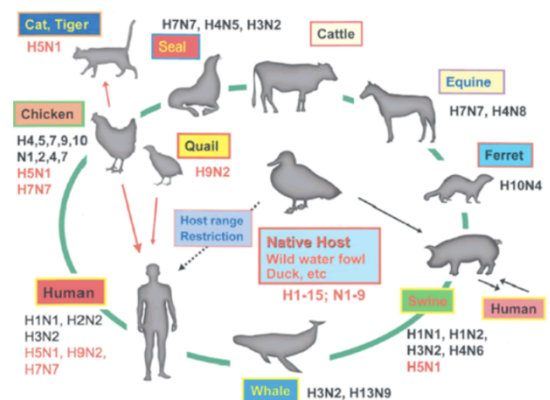
1. Viral entry into the host.
2. Primary viral replication
3. Viral Spread
4. Cellular injury
5. Host immune response
6. Viral clearance or establishment of persistent infection
7. Viral shedding.

Virulens innebär alltså hur stor möjlighet viruset har att dela på sig

ZOONOSER

Zoonoser är sjukdomar som sprids naturligt mellan människa och djur antingen via direktsmitta, via vektorer, förorenat vatten eller livsmedel. Det finns bakteriella zoonoser, virala zoonoser och parasitära zoonoser.

En typisk viral zoonos som årligen återkommer i många länder är influensaviruset, vilket i huvudsak sprids via fåglar. Det finns flera olika varianter av influensavirus, och klassificeras därför utifrån två proteiner kallade **hemagglutinin (H)** samt **neuraminidas (N)**. Vissa influensavirus är endast humana, medan andra delar vi med andra djur.



BAKTERIER VS. VIRUS

Karakteristika	Bakterie	Virus
Storlek	1–10 μm	20–200 nm
Typ av parasit	Extracellulär	Intracellulär
Självständig proteinsyntes	+	-
Yttre hölje	+	Varierat
Känslig mot antibiotika	+	-
Förökningsmetod	Celldelning	Värdcellens syntes och replikation
Nukleinsyra	DNA & RNA	DNA eller RNA

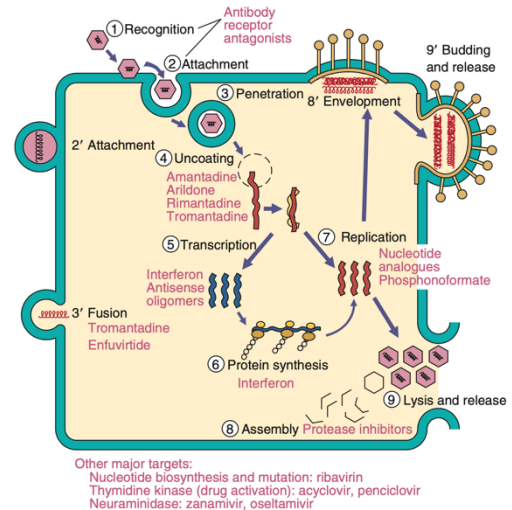
VIRUS REPLIKATIONSFÖRMÅGA

Generella steg i virus replikationsförmåga styrs av värdspecificitet (i vilka celler de trivs i) och mottaglighet (människor är mottagliga till humana virus). Virus är ofta slarviga i sin replikation då de inte har så kallad proofreading vilket gör att de ofta muterar. Detta gör att det är väldigt få virusinfektioner som är produktiv.

- » **Produktiv** = Infektiöst virus, vi blir alltså sjuka → förökar sig i våra organ
- » **Restriktiv** = Kortvarigt permissiv, vilket innebär att viruset antingen inte passar oss, ex. från djur eller är skadat.
- » **Abortiv** = Defekt virus, 95-99% är defekta. Tas upp och bryts ned i våra celler.
- » **Latent** = Planterar sig i cellen och förblir där, icke påvisbar för immunförsvaret. Ex. Herpes

Cellen som viruset tagit sig in i fungerar som en fabrik som bistår med substrat, energi och vektygen som behövs för syntesen av virala proteiner och replikation av genomet. Beroende på hur genomet är strukturerat genomgår viruset olika processer. Gäller för ALLA virus, dra alltid till med detta;

1. **Absorption** – Viruset måste först lokalisera en lämplig värdcell, för att därefter binda in till denna genom proteinstrukturer på viruset och receptorer på cellen. Det är receptorer som avgör om viruset kan binda in eller inte.
2. **Penetration** - Väl bunden får viruset cellen att samspela så den lätt kan gå in i cellen, oftast genom receptor-medierad endocytos.
3. **Uncoating** – Inne i cellen måste kapsiden levereras till replikations platsen (kärnan eller cytoplasman) innan den bryts ned av endosomen vilket den gör genom att "klä av sig", dvs frigörs från kapsid och frigör cytoplasman.



4. **Transkription** – Sker i symbios med steg 5-6. Sker på olika platser beroende på DNA eller RNA virus
5. **Translation** – Sker på olika platser beroende på DNA eller RNA virus
6. **Syntes av virusarvsmassa** – bildar virusarvsmassa. Sker på olika platser beroende på DNA eller RNA virus
7. **Sammansättning** - virusets gener och replikationsproteiner tar sig till våra cellers membran eller endoplasmatiska retikulum. Där sätts allting ihop och blir till nya viruskomponenter.
8. **Frisättning/egress** - Nu kan vår cell som har varit virusets värd gå sönder vilket i så fall innebär att cellen lyserar och dör. Det är de nakna virusen som orsakar detta. De virus som kallas för höljbärande tar sig i stället ut ur cellen genom så kallad knoppning. från antingen cellmembranet (det yttre) eller från kärnmembranet (cellkärnan membran).

Replikationen skiljer beroende om det är virus med RNA eller DNA som bildas. Största skillnaden är:

DNA sker i kärnan

- » Kan dra nytta av cellens maskineri för DNA-replikation och transkription
- » Gör också att det nya DNA korturläses och därmed undviks mutationer

RNA replikation sker i cytoplasman

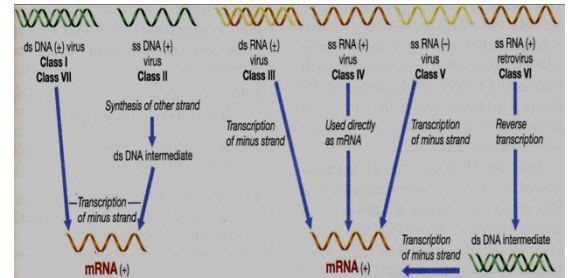
- » Måste själva ha sitt RNA-polymeras vilket cellen inte bär
- » Leder ofta till mutationer för att det inte korrekturläses

MRNA-SYNTES

Meningen med virus menas vara att bilda mRNA för annars blir det inte fler virus. Baltimore har definierat olika typer av replikationsmodeller. MRNA kommer alltså kunna translateras för att bilda nya virusproteiner.

- » **dsDNA** – görs om till mRNA för att sedan bilda proteiner
- » **ssDNA** – bildar dubbelsträngat DNA för att sedan göras till mRNA

- » **+ssRNA** – pluspolariserat mRNA kan användas direkt, själv om detta
- » **-ssRNA** – transkription av minus-strängen för att bilda pluspolariserat RNA
- » **+ds RNA** – transkription av minus-strängen
- » **retroRNA** - +ssRNA undantagsfall, här kommer omvänd transkription ske → RNA gör om sig till dubbelsträngat DNA som sen bildar RNA som translateras till mRNA



ssRNA via cytoplasma – ER -Golgi

dsDNA via cytoplasma – nukleus – ER- Golgi

SMITTSAMHET

- » Fåglar sprider alla kända influensavirus utom två sorter. Sprids med fågelbajs till boskapsdjur och sedan till människor historiskt sett.
- » Luftburen smitta är ovanligare i varmt och fuktigt klimat, beroende av fuktpartiklar i luften. Kontaktsmitta är vanligare.
- » **Zoonoser** är virus/andra patogener som sprids **via djur till människor**.
- » HIV-smittar via **kroppsvätskor**, låg virulens: 0,1-1% vid oskyddat samlag.
- » Hepatit C: 2-10% via kanyl, hepatit B ~50% - mycket potent.

VIRUSFAMILJER K2

Virus	Struktur	Genom
Retrovirus	Ikosaedral kapsid, Envelope	+ssRNA
Influensavirus	Helikal, envelope av HA och NA	-ssRNA, segmenterat
Herpesvirus	Ikosaedral kapsid, envelope	Linjärt dsDNA

RETROVIRUS

Namnet retrovirus (retro=reverse=baklänges), syftar på att dess genom genomgår **en omvänd transkription (vOmvänt RNA-polymeras)** som innebär att virusets RNA omvandlas till DNA → varvid DNA-kopian infogas i värdcellens genom.

Virusets enzym saknar den "**korrekturläsningmekanism**" som vanliga enzym för DNA-transkription har. Därför **muteras** viruset lätt, vilket i sin tur medför att viruset lätt utvecklar resistens mot läkemedel mot virusinfektioner.

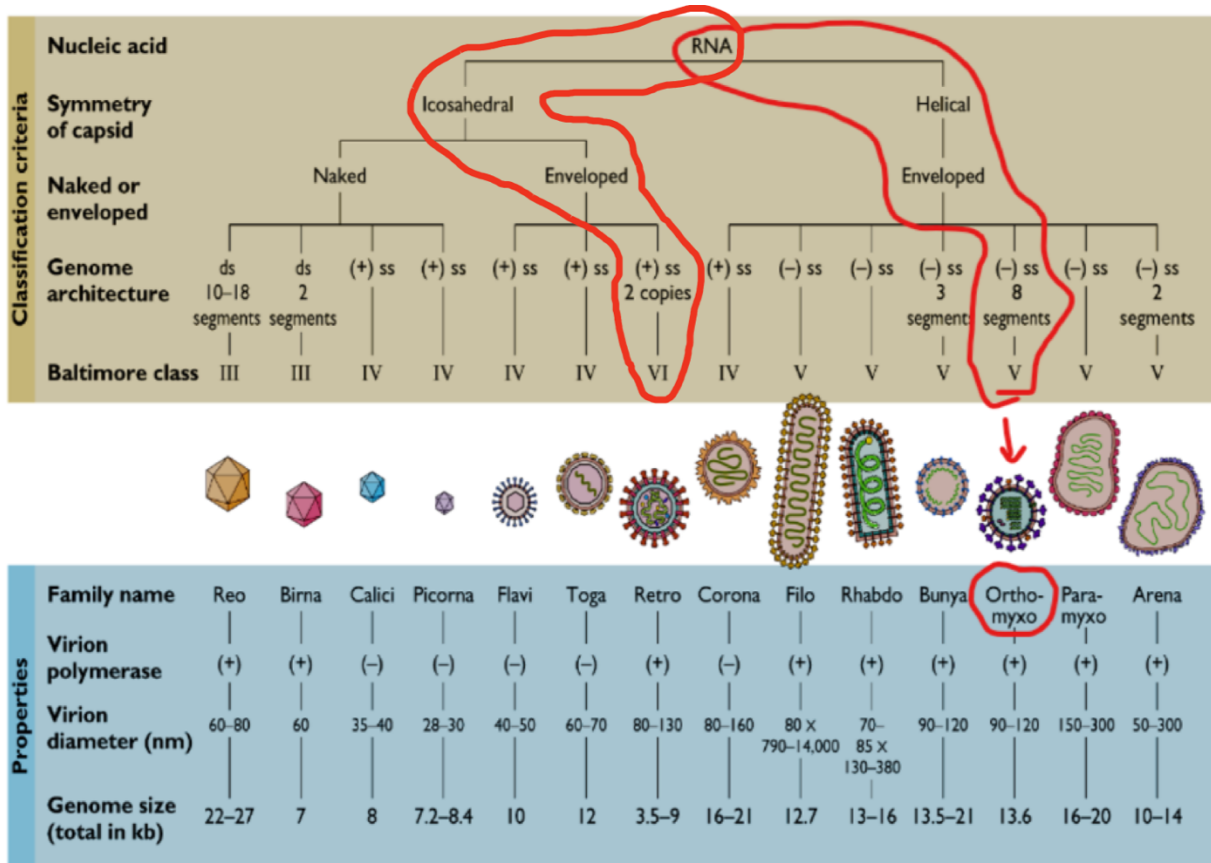
- » Alla av enkel strängat positivt RNA (+ssRNA) som också är omslutet av ett yttre hölje (envelope).
- » gag – group-specific antigen, vilka utgörs av kärn- och kapsidproteiner.
- » pol – polymeras, där omvänt RNA-polymeras och integras ingår
- » env – envelope, utgörs av glykoproteiner

Det finns tre familjer av mänskliga retrovirus varvid den **förstnämnda** måste vi ha koll på;

- » Humana Endogena Retrovirus (**HERV**) – finns naturligt i vårt genom när vi föds → Utgör 0.1-0.5%.

- » Lenti-viriana → HIV-1 och HIV-2
- » Oncovirinae → HTLV-1, HTLV-2 och HTLV-5

ORTHOMYXOVIRUS - RNA-VIRUS

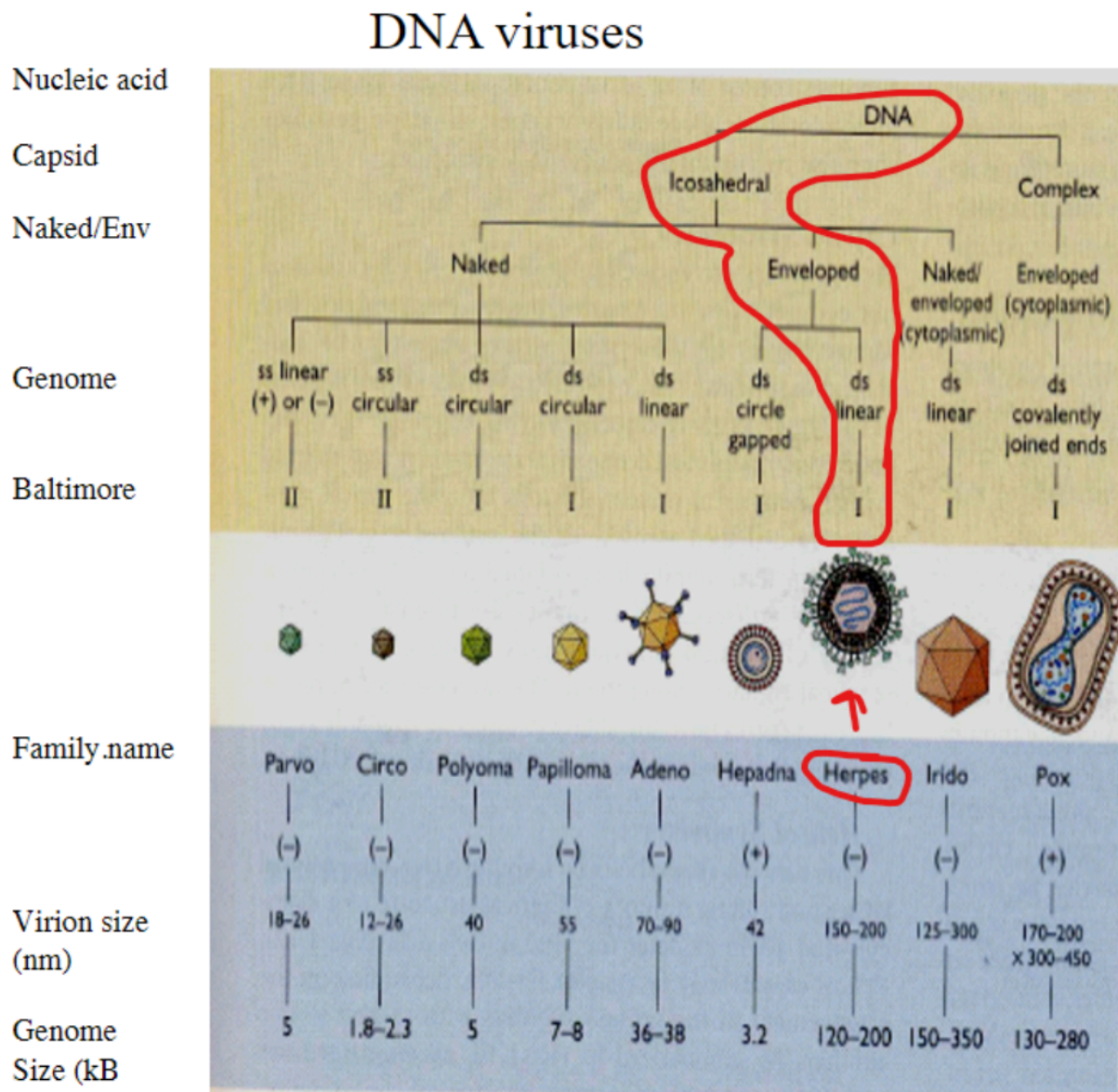


I bilden ovanför syns en taxonomi av RNA-virus, vilket är en biologisk indelning av organismer (i detta fall RNA-virus). I detta träd delas virusen upp utifrån utseende och struktur. Gemensamt för alla RNA-virus är att de ENDAST behöver ta sig in i värdcellens cytoplasma för att kunna föröka sig (i behov av ribosomer).

Till K2 ligger fokus på den inringade virusgruppen **Orthomyxovirus**, dit influensaviruset hör. Dessa virus har en helikal kapsid som omges av ett yttre hölje. Dess RNA är negativt laddat och segmenterat i åtta segment (-ssRNA).

Pluspolariserat vRNA ser ut som mRNA, och är på så vis väl anpassade för värdcellens ribosomer att både hitta och translatera. Minuspolaritet innebär dock att vRNA inte kommer kunna translateras av värdcellens ribosomer, och behöver därför göras om till pluspolariserat. På grund av detta är ALLA virus med minuspolariserat RNA beroende av att ha enzymet **RNA-beroende RNA polymeras**, vilket omvandlar RNA till positivt.

HERPESVIRUS - DNA-VIRUS



Till K2 ligger fokus på den inringade virusgruppen **Herpesvirus**. Dessa virus har en ikosaedral kapsid som omges av ett yttre hölje och dess DNA är dubbelsträngat och linjärt (dsDNA). Herpesfamiljen kan delas in i tre underfamiljer. Gemensamt för alla DNA-virus är att dessa måste ta sig in i värdcellens kärna, för att deras DNA ska kunna hanteras (replikeras och transkriberas).

ÖVRIGT OM VIRUS

- » Virus morfologi påverkas av **pH** → ändrar struktur med förändring av pH i exempelvis en människokropp.
- » Vi har hittills kunnat utrota en virusinfektion helt = **smittkoppor**, vilket gjordes med hjälp av kokpor.
- » Bakteriofager (virusinfekterade bakterier) kan angripa och döda multiresistenta bakterier. Tillförsel av bakteriofager har tillämpats inom vården för att behandla annars obotliga patienter.

- » Endogen – Finns naturligt i kroppens celler vid födseln
- » Exogen – Inte human, sprids ofta med zoonoser

- » **Antigenic shift** – Detta kan endast genomföras av virus med segmenterad arvs massa, och innebär ett utbyte av ett helt genfragment mellan två virus inom samma virusfamilj.

- » **Antigenic drift** – Punktmutationer som gradvis förändrar det virala proteinet. Sker vid virusets replikation.

MIKROBIOLOGILABB

Under laborationen genomfördes några basala mikrobiologiska tekniker, vilka är viktiga att ha koll på både till den teoretiska och praktiska tentan.

DE TRE OLIKA KOCKERNA

1. Hur tar man reda på om någon av kockerna är en **stafylokok**?

Svar: En Chapmanplatta är rik på NaCl, vilket skapar en miljö endast stafylokocker kan växa på. Om någon bakterie klarar av att växa där, då vet man att denna är en stafylokok.

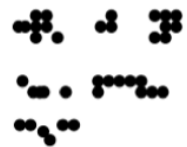
2. Hur tar man reda på om någon av kockerna är **hemolyserande**? Vad kallas de olika typerna av hemolys?

Svar: För att ta reda på om någon/några är hemolyserande görs isoleringsstryk på tre stycken blodagarplattor. Efter odling kunde man se på plattorna om de bakterierna genomfört någon hemolys av erytrocyterna i agarn, vilket då syns som genomskinligt. Hemolys innebär att röda blodkroppar spricker.

- Beta-hemolys = Fullständig
- Alfa-hemolys = Delvis
- Gamma-hemolys = Ingen alls (ex. stafylokocker)

3. Hur ligger de olika kockerna lagrade och vad finns det för olika lagringsformer?

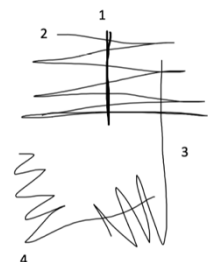
Svar: Bakterierna lades på ett **spritat** objektglas och fick först lufttorka. Därefter **värmefixerades** dem (drog objektglaset genom låga tre ggr, förhindrar att bakterierna lossnar vid infärgning) för att till sist färgas med metylenblått (en färg som ALLA bakterier kan ta upp). Därefter mikroskoperades de tre olika objektglasen där bakterierna var strukturerade på tre olika sätt; klasar, kedjor eller par.



GRAMFÄRGNINGEN

I ett provrör med näringsbuljong fas X antal olika bakteriestammar. För att ta reda på hur många stammar det rörde sig om gjordes ett **isoleringsutstryk på en blodagarplatta**. **OBS! Det är på detta sätt man särskiljer olika bakterier.**

Efter tillväxt kunde man med ögat räkna antalet olika bakteriekulturer. En bakteriekoloni togs därefter upp med hjälp av en platinös och lades på ett objektglas där de rördes runt. Efter lufttorkning **värmefixerades** bakterierna innan den skulle **gramfärgas**.



1. Kristallviolett hälldes på preparaten (alla bakterier tar upp)
2. Jodlösning (Lugos lösning) hälldes på och ser till att kristallviolett fastnar.
3. Acetonsprit hälldes på, vilket förstör peptidoglykanstrukturen i bakteriernas cellväggar (eftersom de gramnegativa bakterierna har smal väg genomborrar denna lösning hela membranet). Det tvättar även ur de gramnegativa bakterierna vars cellväggar är sönder.
4. Till sist hälldes safranin på, vilket färgar de grampositiva bakterierna blå/lila och de gramnegativa bakterierna röda.

GRAMPOSITIVA BAKTERIER: Blå/lila

GRAMNEGATIVA BAKTERIER: Röda

ENDOSPORER

Vid total sterilisering måste en **autoklivering** genomföras. Detta innebär att redskap tryckkokas för att förhindra fortlevnad av endosporer. Vissa bakterier har möjlighet att bilda endosporer vilket är strukturer som kan överleva i mycket svåra förhållande, för att sedan återigen vid goda förhållanden kunna regenereras och bilda levande bakterier. Vid endosporbildning förvaras ENBART det genetiska materialet medan själva bakterien dör.

Vid infärgning ses endosporer som grå-gröna små riskorn som kan finnas både i och utanför bakterierna.

KONJUGATION

Genetiskt material kan överföras mellan olika bakterier (i huvudsak mellan bakterier av samma familj). Ett exempel på detta är R-faktorer, vilka innehåller information om resistens mot ex. antibiotika. Överföringen av dessa fragment kan ske på tre olika sätt, där konjugation sker genom sexpili. För att kunna bilda sexpili behöver bakterien bestå av F-faktor (fertility factor).

SJÄLVA LABBEN

Till labben fanns två provrör med resistent bakterier samt ett med en icke-resistent bakterie och labben gick ut på att ta reda på huruvida de resistent bakterierna kunde överföra deras resistens. Den icke-resistent bakterien blandades med de resistent i var sitt rör och fick gå på "spa" (perfekta förökningsförhållanden).

För att säkerställa att alla uppgifter om bakteriernas resistens stämmer gjordes olika test:

TEST 1 - Odling av bakterie på en odlingsplatta med innehållande antibiotika som bakterien ska testas mot. Skulle bakterien vara känslig mot antibiotikan i plattan kommer den inte växa.

TEST 2- Bakterierna sprids ut på en agarplatta med nödvändiga näringsämnen som får bakterierna att växa. I mitten placeras en papperslapp (kallad disk) indränkt i antibiotika. Är bakterien känslig mot antibiotikan hämmas tillväxten i en zon runt disken.

TEST 3 – För att kunna skilja TVÅ bakterier i en suspension, där den ena är känslig för ett visst antibiotika, kan man odla suspensionen på en agarplatta innehållande detta antibiotika eller på en agarplatta med en disk i mitten. I det första fallet växer endast den resistent på hela plattan och i det andra fallet växer båda ut förutom i zonen vid disken där bara den okänsliga bakterien växer.

BIOTYPNING

Detta innebär att man via skillnader i bakteriens metabolism kan utföra en art- och typbestämning. Detta kan exempelvis göras genom en **kortjäsningsserie**, vilken består av en serie odlingsrör med olika tillsatser (ex. socker).

1. En bakteriekoloni tog och fördes först ner i de olika rören, för att sedan avslutas med ett primärutstryk på en blodagarplatta (säkerställa att bakterier faktiskt hamnat i samtliga rör).
2. Efter jäsnings studerades rören med avseende på växt, gasbildning och färgförändringar i mediet och jämfördes med ett biotypningsschema.