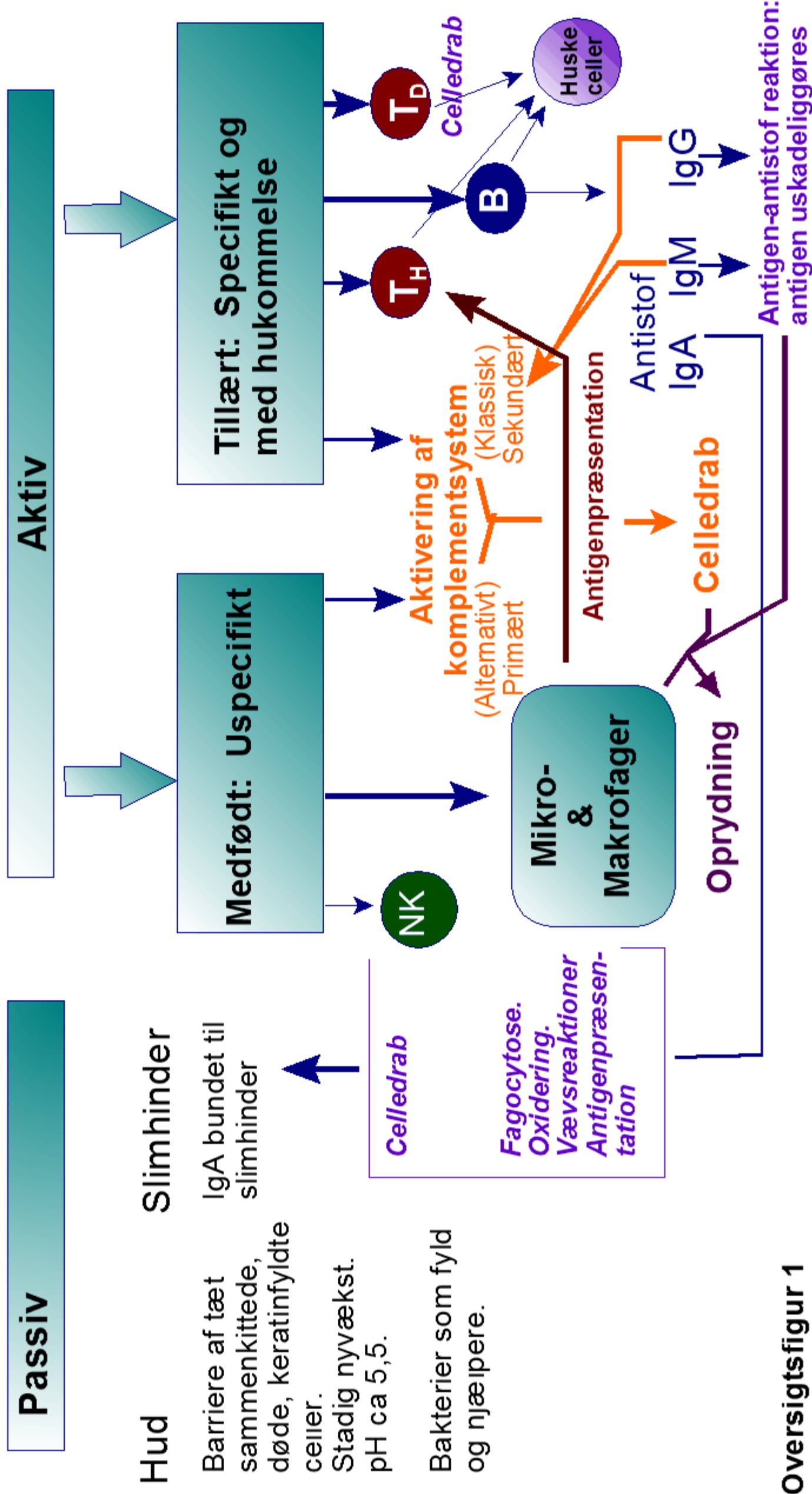


IMMUNSYSTEMET - EN OVERSIGT

Thorkild Steenberg
2. udgave 2020

IMMUNSYSTEM



Oversigtsfigur 1

IMMUNSYSTEM

Celltyper

Dendritisk
celle

Granulocytstamcelle

Monocyt

Makrofag

Neutrofil G

Eosinofil G

Basofil G

Mastcelle

Stamcelle

T

B

Plasmacelle

Lymfocytstamcelle

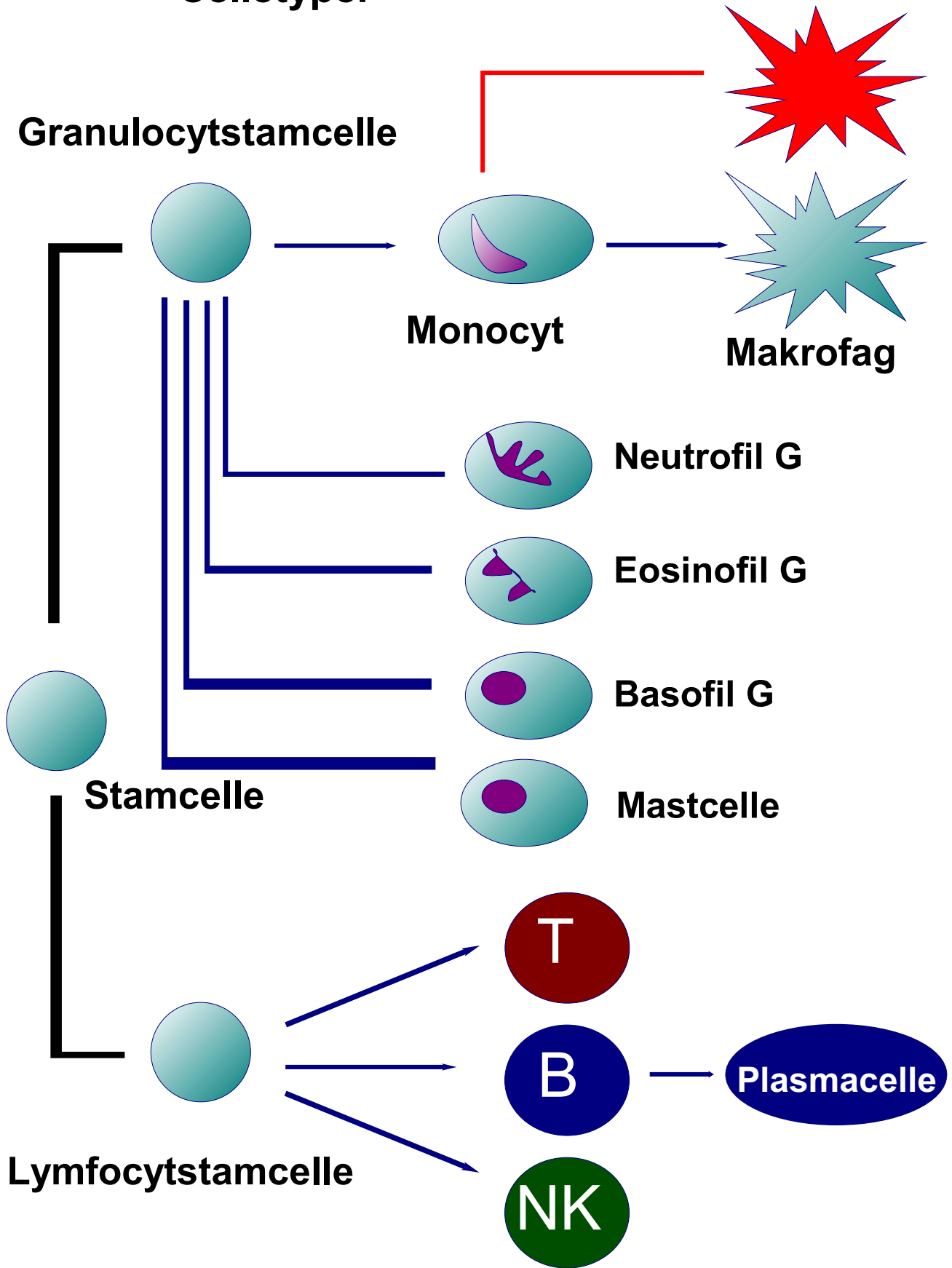
NK

MAKROFAGER

MIKROFAGER

LYMFOCYTER

Oversigtsfigur 2



Hovedtræk af immunsystemet

Immunsystemets opgave er - dels at forebygge - dels at uskadeliggøre fremmede organismers (dvs bakterier, vira, parasiter samt vævsfremmede stoffers) indtrængen og skadevolden i kroppen.

Alle typer af fremmede organismer (eller stoffer) kaldes med en fællesbetegnelse antigener efter de celleidentifikationsmolekyler, der findes på alle celler.

Immunforsvarets funktion er tredelt:

I	II a	II b	III
Forebyggelse	Standardforsvar	Målrettet forsvar	Komplement
Passiv	Aktive celler		Plasmaproteiner
Intakt hud. Slimdækkede slimhinder. pH. Gavnlig bakterier	Hurtigt, men ikke specifikt. Kan ikke styres. Kan ikke målrettes.	Langsomt, men specifikt rettet mod enkelt-antigener. Målrettede antistoffer. Kan styres. Har hukommelse.	Kaskadereaktion udløst af fx antistoffer bundet til antigen. Celledrab.

Tabel 1. Immunsystemets tre virkefelter.

Tabellen viser de tre spor i immunsystems funktion:

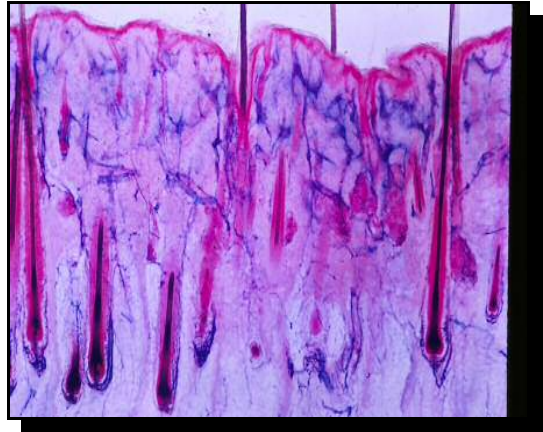
- I Passivt immunforsvar, som bygger på at intakt hud er en (næsten) uigennemtrængelig barriere for mikroorganismer, og at slimhinder er dækket med et klæbrigt overtræk - mucopolysaccharider; dvs langkædede suktermolekyler med påhæftede sulfat- og amingrupper. De fleste slimhinder er desuden påhæftet IgA antistof, som effektivt binder fremmede antigener.
- II Aktivt immunforsvar. Makrofager og mikrofager (granulocytter) samt lymfocytter (T-celler, B-celler og naturlige dræberceller (NK - natural killer cells) - se celleoversigt 1 og 2.
De aktive celler er involveret i genkendelse af antigener, aktivering af antistofdannelse, hukommelse, fagocytose, celledrab og betændelsesreaktioner. Antistof IgM og IgG bindes til antigenerne, og de uskadeliggøres (figur 8).
- III Plasmaproteiner som aktiveres af antistoffer bundet til fx bakterier. I en kaskadereaktion samles de på bakterien. Dette kaldes den klassiske komplementreaktion. Alternativt bindes komplementproteiner direkte til overfladen af bakterier. Slutresultatet er det samme: bakterien punkteres og dræbes (figur 9-11).

I Hud

Hud består yderst af et tyndt lag flade, tæt sammenkittede, døde, keratinfyldte celler i et ubrudt lag, som er en næsten uigennemtrængelig barriere for mikroorganismer. Keratin er en samlebetegnelse for uopløselige, svovlholdige proteiner. De tre mikrografier¹ viser forskellige detaljer af huden.

Figur 2. Snit af hud med hår og kirtler (fra et lam). (Z-II nr 5)

Det yderste lag (knap synligt) er det døde hornlag. Herunder ses vækstlaget (rødt), som bl.a. i i hårsækkene er krænget ned i læderhuden. De lyse partier mellem hårsækkene er fedtkirtler. Dybere nede ses de rørformede svedkirtler.



Figur 3. Snit af hud (fra menneske). Z-I nr 2

Nærbillede af den yderste del af huden. Yderst døde celler i hornlaget (røde); under dette lag vækstlaget (rødviolet). Hornlaget er gennemsnitligt 0,1 mm tykt. Vækstlagets inderste celler er i stadig deling, og de nye celler presses ud mod overfladen, fyldes med keratin og dør. Det hvidlige lag er læderhuden med blodkar og nerver.

¹ Mikrografierne er skannede lysbilleder. Originallys-billederne er fremstillet af Knud Hemmingsen og V. Richter a/s i 1960'erne (Serie Zoologi I og Zoologi II). (Skanning TSS 2014).

Figur 4 Fimreepithel fra luftrør (fra kat).
(Z-I nr 5)

pithel fra luftrør. Cylinderepithel med fimrehår på overfladen. Spredt i cellelaget ses kirtelceller (bægerceller), der udskiller slim, som dækker overfladen. Epithellet er altså en slimhinde. Alle celler er levende.



Foruden fordelene ved det beskyttende lag af døde celler er almindelig hud karakteriseret ved en lav pH værdi (ca 5,5). Sved- og talgkirtlers udskillelsesprodukter kan af bakterier omdannes til organiske syrer (fx mælkesyre).

Mælkesyrebakterier eller andre "gavnige" bakterier konkurrerer om plads og næringsstoffer med mere ubehagelige og sygdomsfremkaldende bakterier.

Slimhinder, der ikke har det beskyttende lag af døde, keratiniserede celler, er i stedet dækket af et tyndt lag klæbrig slim (mucopolysaccharider), der hæmmer bakteriers kontakt med vævet. Slimhinderne er desuden ofte beklædt med IgA antistof, der effektivt immobiliserer bakterierne.

II Celler i immunsystemet

Alle celletyperne produceres ud fra stamceller i knoglemarven (oversigtsfigur 2 - ikke vist i figuren er røde blodlegemer og blodplader).

Der er to hovedlinier: granulocyt-linien og lymfocyt-linien med hver sin sekundære stamcelle.

Granulocytter deles i to funktionsgrupper: **makrofager** (monocyter, makrofager og dendritiske celler) og **mikrofager** (neutrofile granulocytter (-og eosinofile og basofile granulocytter, som man ikke ved meget om-) samt mastceller).

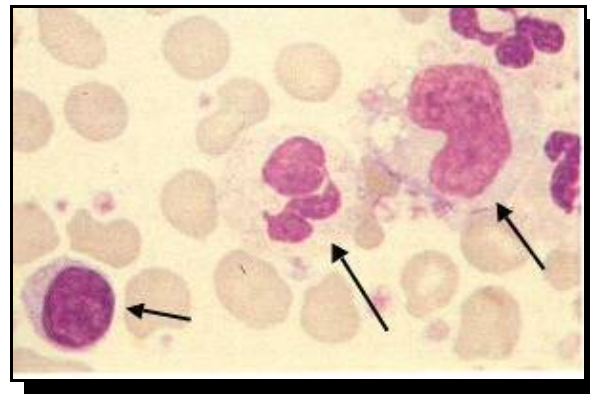
Granulocytter

Granulocytterne har traditionelt navn efter den farvestofstype, man har farvet dem med; således har neutrofile granulocytter navn efter, at de farves med både sure og basiske typer af farvestof²; basofile granulocytter, at de farves med basiske farvetyper, etc.

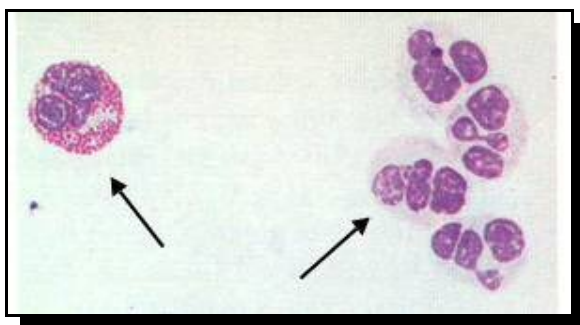
Mikrofager

Neutrofile granulocytter bekæmper typisk pusedannende bakterier. Granulocytterne indeholder et væld af antibakterielle stoffer. Bakterierne bekæmpes ved fagocytose, men granulocytterne dør kort tid efter en fagocyttering (levetid ca 1 uge).

Kernen er typisk delt i 3-5 lapper. Cellen er 10-15 μm .



Figur 4 Venstre pil viser en lymfocyt, midterste pil en neutrofil og højre pil en monocytt (hesteskoformet kerne). (efter 1)



Figur 5 Venstre pil viser en eosinofil granulocyt og højre pil fire neutrofile granulocytter (efter 1)

Basofile granulocytter (10-15 μm) er histaminproducerende og ret lig mastceller; begge binder IgE.

Eosinofile granulocytter har tolappet kerne; cellen er 10-15 μm .

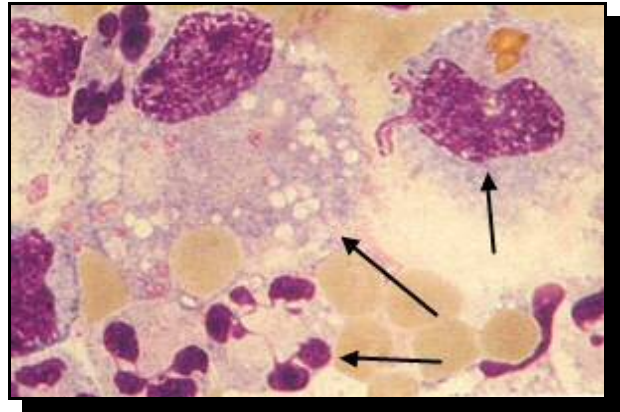
Bortset fra immunreaktioner mod parasiter er deres funktion ukendt.

² Basisk, kationisk farvestof danner saltbinding med en negativt ladet vævsgruppe. Surt, anionisk farvestof danner saltbinding med en positivt ladet vævsgruppe.

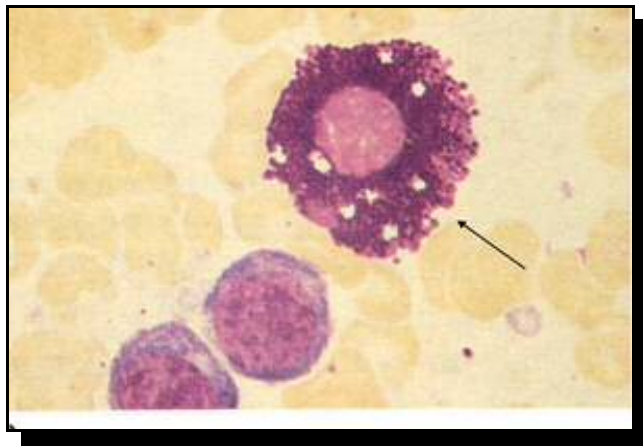
Makrofager

Monocyter (nyreformet kerne; 15-22 μm) udvikles til makrofager og dendritiske celler (ca 40 μm) efter få dages cirkulation i blodbanen. Alle tre typer er effektive fagocytter med en lang levetid.

Makrofager og dendritiske celler er desuden effektive antigenpræsenterende celler (APC), som aktiverer den målrettede del af immunforsvaret.



Figur 6 I midten en makrofag; til højre en monocyt og til venstre neutrofile granulocytter. (efter 1)



Figur 7 Mastcelle.

(efter 1)

Mastceller (15-20 μm). Cellerne er ikke i blodet men i stedet omkring kar i bindevæv, slimhinder og hud.

Celler udskiller bl.a. histaminer ved kontakt med allergener, parasiter og lign. Herved startes en betændelsesreaktion i vævet.

Lymfocytter. B-celler, T_H -celler, T_D -celler og NK-celler (B- og T-celler: 7 μm ; NK-celler: 10-15 μm). Cellerne er aktive i det målrettede forsvar. T_H -cellerne stimuleres af antigenpræsenterende makrofager; de stimulerer selv B-celler til antistofproduktion samt T_D -celler til celledrab ved virusinfektioner. Der dannes hukommelseskloner af cellerne ved hver antigenpræsentation, og antistofferne er permanente.

NK-cellerne er det uspecifikke forsvars pendant til T_D -cellerne (uden hukommelseskloner).

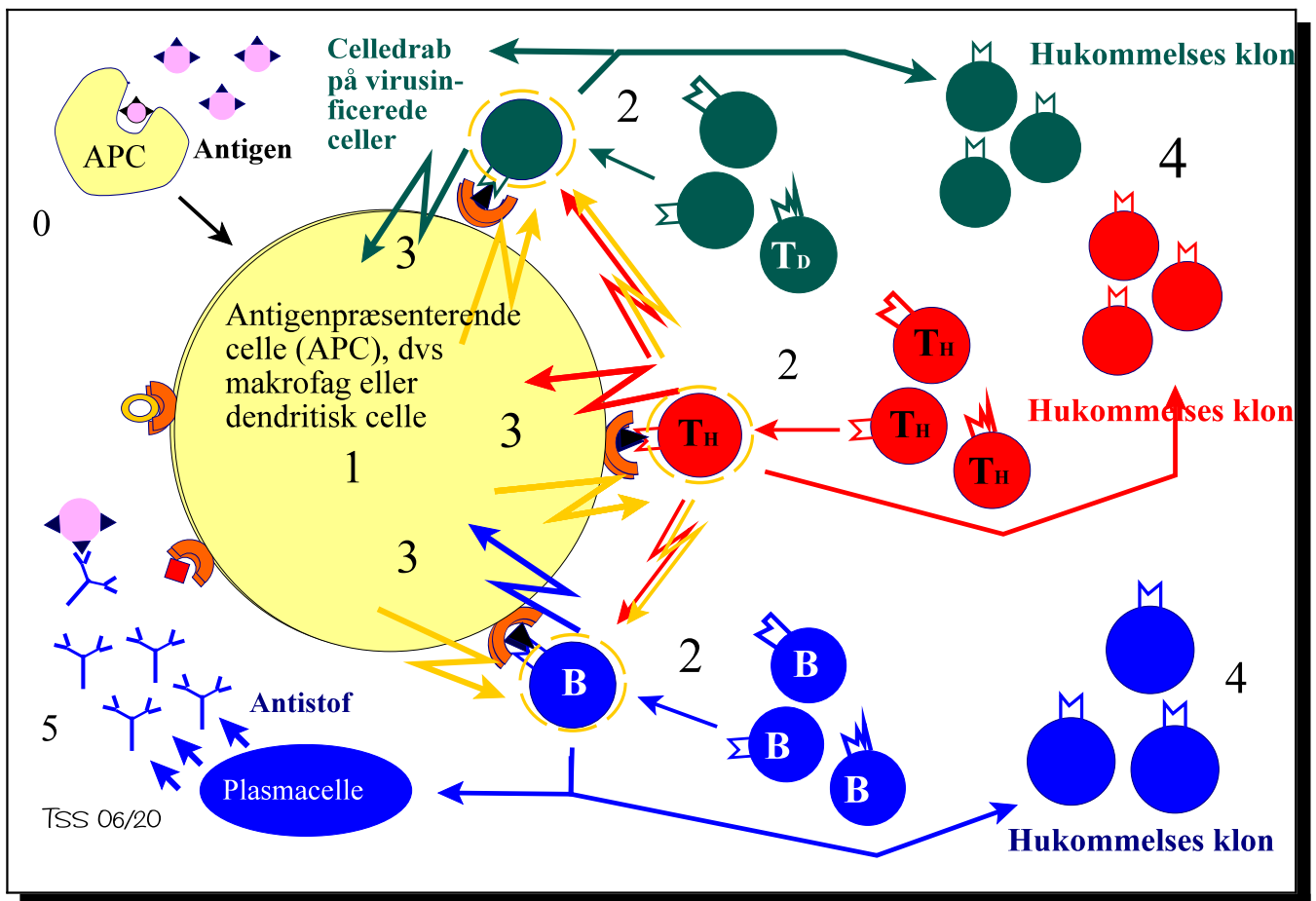
Immunsystemets funktion i hovedtræk

Hovedideen i immunsystemet er, at fremmede antigener opdages og derefter præsenteres for : T_H , T_D og B celler - cellerne i den tillærte del af immunsystemet, som aktiveres og aktiverer hinanden (figur 8).

Resultatet er en produktion af antistof, en produktion af T_D -celler (celler der kan ødelægge virusinficerede celler) og ikke mindst produktion af hukommelseskloner af de medvirkende celler: T_H -celler, B-celler og T_D -celler.

Med hukommelsesklonerne er vejen banet for en meget hurtigere og mere massiv indsats næste gang, det samme smitekim kommer i kontakt med personen - personen er blevet immun.

Figur 8 viser en skematisk oversigt over hovedtrækkene i et sådant immunsvær på en infektion.



Figur 8

- 0 Øverst til venstre er vist en antigenpræsenterende celle (APC) fagocyttere et antigen.
- 1 Stumper af antigenet (de sorte trekantede) præsenteres kontinuerligt af MHC molekyler (type II), som er vist som orange skåle (de to skåle til venstre præsenterer antigenet fra tidligere "måltid").
- 2 En T_H -celle udvælges blandt mange. Ligeledes en B-celle og en T_D -celle.
- 3 Ved kontakt med antigenet udveksler T_H -cellen og makrofagen lokalhormoner (de røde og gule zig-zag pile) T_H -cellen aktiveres - vist med den stiplede gule krans om cellen. B-celler og T_D -celler aktiveres tilsvarende
- 4 Aktiverede T_H -celler stimulerer B-celler og T_D -celler: de rød/gule dobbeltpile. Aktiverede T_H , T_D og B-celler deler sig til hukommelseskloner.
- 5 B-celler deler sig til plasmaceller, som producerer antistof mod antigenet. Antigenet gøres derved ukampdygtig. T_D -celler opsøger virusinficerede celler og dræber dem.

Alt i alt: immunsystemet reager med antistofproduktion, dræber-celler og hukommelseskloner

III Komplement

Sidste - men ikke mindst væsentlige del af en immunreaktion er komplement kaskadesystemet: et antal plasmaproteiner (komplementfaktorer C1- C9 og B; i oversigtsfigurerne er 11 af de ca 20 proteiner medtaget) samt noget færre membranbundne regulatorproteiner.

Proteinerne omdannes til aktive enzymer ved reaktion med hinanden.

Komplementsystemets har bl.a. følgende funktioner:

- Igangsætter betændelsesreaktioner
- Tilkalder leukocytter
- Forstærker makrofagernes fagocytose af antigener
- Punkterer og dræber G_{neg} bakterier
- Samarbejde med antistoffer i angreb mod mikroorganismer

Systemet består af to uafhængige kaskadereaktioner: klassisk og alternativ³- et fælles mellem- og koblingstrin og fælles slutttrin - antigenpunkteringen.

Klassisk reaktionsvej (figur 9):

- Faktor C1 samles af flere dele. Den samlede C1 bindes til antistofmolekyler på et antigen (bakterie).
- Antigen - C1 komplekset fungerer autokatalytisk: aktiverer stadig flere dele af sig selv samt spalter faktor C4 til C4b.
- C4b delen stabiliseres ved at bindes til antigenet.
- Antigen - C1 komplekset spalter desuden faktor C2 til C2b.
- C4b stabiliseres yderligere ved at C2b binder sig til den og de tilsammen bliver et nyt aktivt enzym (C4bC2b = C3 konvertase).

Alternativ reaktionsvej (mærket med A) og fællesprocesser (figur 10):

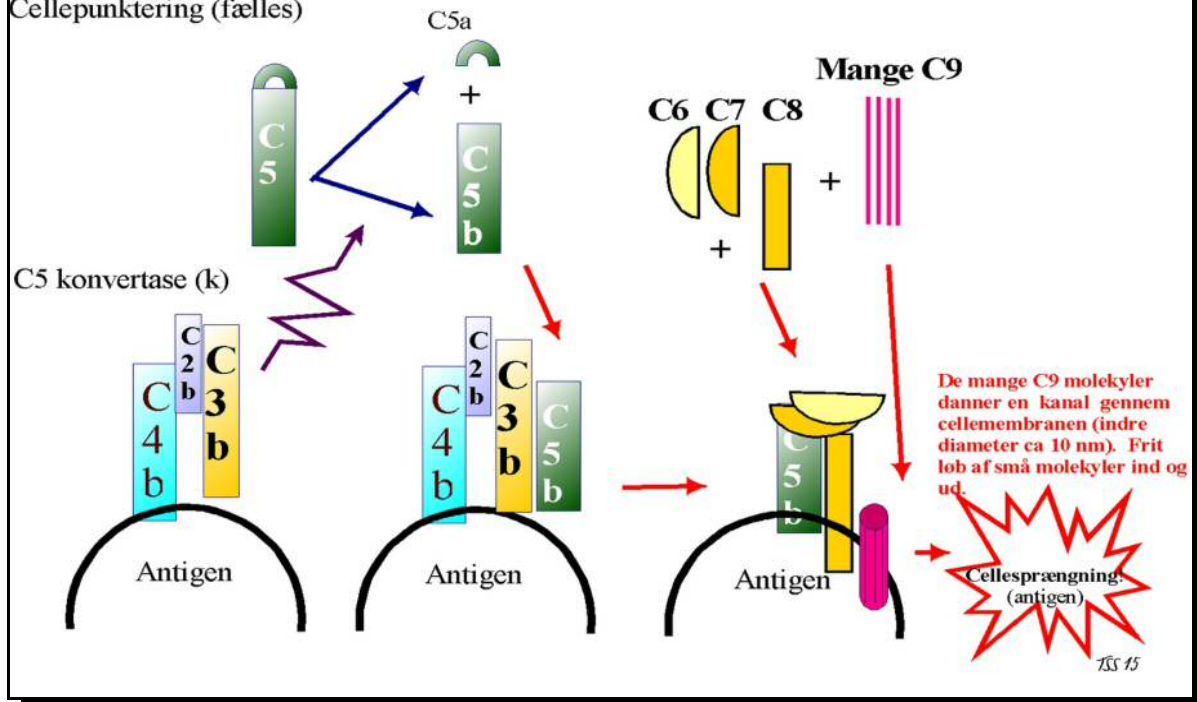
- C4bC2b spalter C3 til C3b⁴.
- C4C2b og C3b danner et samlet aktivt enzym (= C5 konvertase (klassisk)).
- C3 omdannes spontant til en aktiv udgave af C3 (markeret med rød kant).
- Den bindes til en Bb, og tilsammen fungerer de som en midlertidig C3 konvertase.
- C3B reagerer med Bb og bliver en rigtig C3 konvertase. C3b stabiliseres ved at binde sig til en antigenoverflade.
- Den komplette C3bBb fungerer autokatalytisk i nye C3 spaltninger. Reaktionen forstærkes
- C3Bb og en ekstra C3b danner et nyt samlet aktivt enzym (= C5 konvertase (alternativ)).

³ Der er faktisk også en tredje vej - med udgangspunkt i kulhydratbindende proteiner; den er ikke medtaget i oversigtsfigurerne.

⁴ Den fraspaltede del af molekylerne kaldes a. - fx C2a, Ba, C3a. C3a er igangsætter af betændelsesprocesser.

Komplementreaktion 3. del

Cellepunktering (fælles)



Figur 11 Oversigtsfigur komplementreaktion 3. del

Fælles slutreaktioner (figur 11; starten kan også være C5 konvertase (A) fra figur 10).

- C5 konvertasen (C4bC2bC3b eller C3bBbC3b) spalter faktor C5 til C5b.
- C5b bindes umiddelbart til C5 konvertasen.
- Derefter bindes faktorerne C6, C7 og C8 til C5b faktordelen, som frigøres fra C5 konvertasen. C8 gennembryder cellemembranen i antigenet.
- **Sluttrinnet er sammenkobling af mange C9 molekyler, som danner en kanal (diameter 10 nm) gennem cellemembranen. Små molekyler kan gennem kanalen bevæge sig frit ind og ud af cellen - cellen sprænges ved osmose.**

Litteratur

- 1 ***Ivan Roitt.*** Essential Immunology 7. ed. Blackwell Scientific Publications; Oxford. 1991
- 2 ***Ralf Agger, Vagn Andersen, Graham Leslie & Bent Aasted.***
Immunologi 4. udg. Biofolia; København. 2005
- 3 ***Knud Hemmingsen/V. Richter A/S***
Zoologi I og II, anatomiske snit i farvelysbilleder, ca 1970.
(skanning TSS 14).