
Immunologins grunder

PETTERI T. ARSTILA

Människans immunsystem är ett flexibelt försvarssystem med många nivåer som skyddar mot patogener och andra skadliga agenser. Det är organiserat i distinkta faser både anatomiskt och tidsmässigt. De första reaktionerna sker på infektionsplatsen och är beroende av naturliga mekanismer såsom vävnadsmakrofager, komplement och neutrofiler som snabbt mobiliseras från cirkulationen. Dendritceller transporterar fagocyterade antigener till de lymfatiska vävnaderna och spelar på så sätt en väsentlig roll i att aktivera T-hjälparceller och via dem det adaptiva immunsvaret. Dendritcellerna ger också T-cellerna information om typen av påträffade antigener med hjälp av cytokiner som produceras under aktiveringen. T-hjälparceller är av avgörande betydelse för att kontrollera andra immunceller, medan cytotoxiska T-celler dödar infekterade celler och B-celler producerar antikroppar för att bekämpa infektionen. Efter att svaret har nått sin kulmen bildas ett immunologiskt minne i form av ökad förekomst av specifika lymfocyter, kvarblivande antikropsproducerande celler och kvalitativt sett förbättrade antikroppar. Dessa kraftfulla försvarsmekanismer är strikt reglerade. Autoreaktiva lymfocyter förstörs innan de mognar medan aktiveringen av mogna lymfocyter har många kontrollstationer. Aktiveringen kontrolleras också av suppressiva regulatoriska T-celler.

Inflammationssvar

Infektioner börjar vanligen på epitelyta, hud eller slemhinna och i de direkt underliggande vävnaderna. Här sker immunförsvarets första reaktioner och först senare uppåtdas systemiska mekanismer. De försvarsmekanismer som träder in när en patogen påträffas första gången hör till det naturliga immunsvaret: fagocyter, naturliga mördarceller (NK), mastceller och komplement. Först vid senare konfrontationer, när det immunologiska minnet har inducerats, kommer den förvärvade immuniteten att vara med i första försvarslinjen (Figur 1).

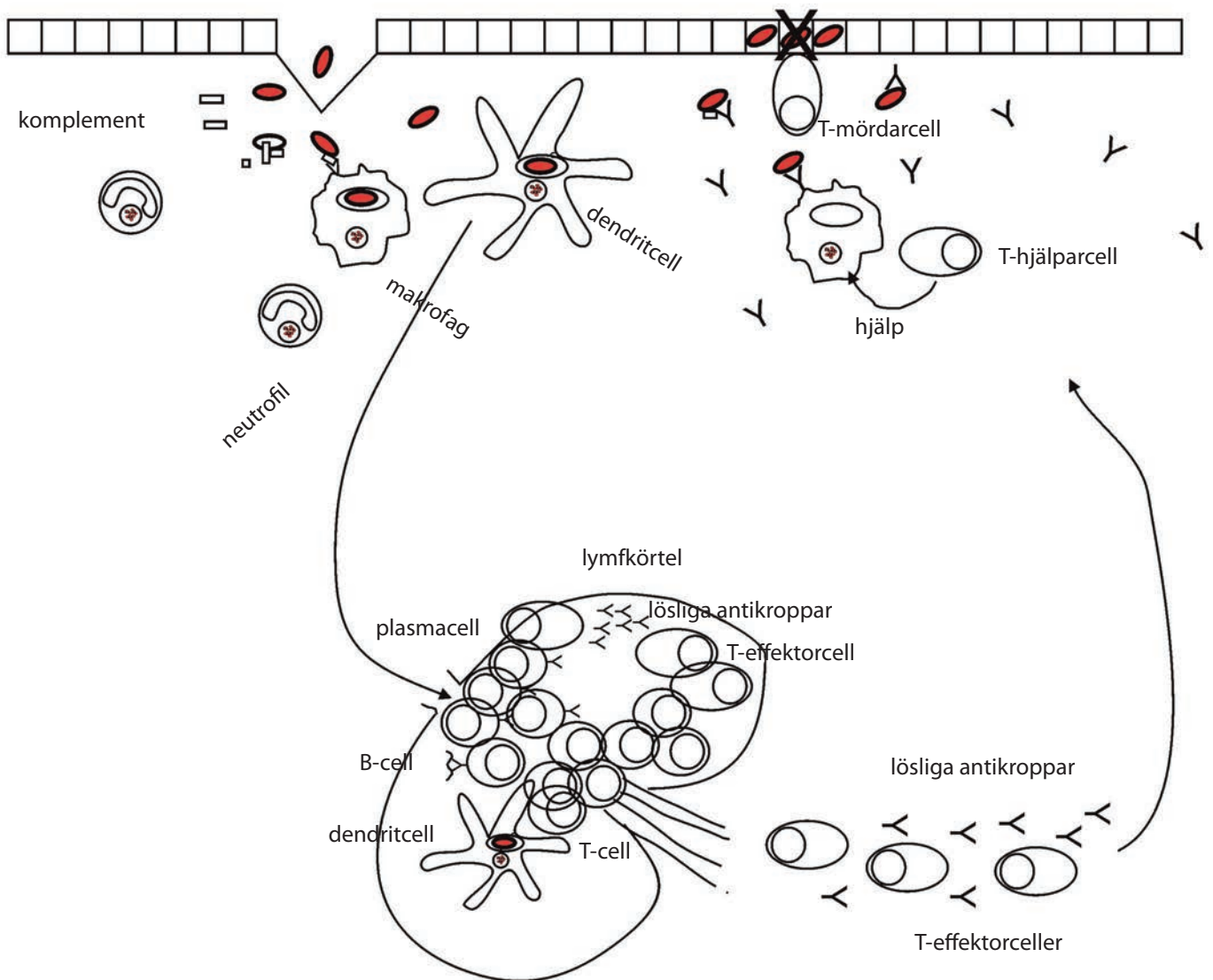
Den förhärskande lokala typen av fagocyt i vävnaderna är makrofagen. Makrofagerna reagerar på mikrobernas molekylära mönster, likaså på endogena nödsignaler om vävnadsskada. Dessa två typer av signaler, patogenassocierade molekylära mönster (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) och molekylära mönster associerade med fara (danger-associated molecular patterns, DAMP) resulterar i att de naturliga försvarsmekanismerna aktiveras. På samma gång identifierar typen av påträffad PAMP den allmänna typen av mikroob, alltså om det är en bakterie, ett virus eller en svamp. Denna distinktion gör att det senare produceras kvalitativt sett olika adaptiva svar som skräd-

darsys enligt typen av infekterande patogen. Förutom den roll de spelar vid fagocytos och intracellulärt dödande av mikrober är makrofager viktiga aktivatörer av immunsystemet genom de cytokiner som de producerar. Cytokiner framställs också av NK-celler som är viktiga tidiga försvarare mot virusinfektioner.

Komplement är ett kaskadsystem som bildas av cirka 30 proteiner. Det aktiveras antigen av antikropp-antigenkomplex (den klassiska vägen) eller direkt av mikrobernas cellmembran eller andra mikrobstrukturer (den alternativa vägen och lektinvägen). Alla vägarna konvergerar till klyvningen av komplementfaktor C3, varefter kaskaden är densamma för alla vägar. Membranbundna komplementklyvningsprodukter underlättar fagocytos genom att opsonisera patogenerna, medan de sista komponenterna också genomborrar membranet och sticker hål i det (membrananfallscomplex). Vissa av de små

SKRIBENTEN

Petteri Arstila är docent i immunologi vid Helsingfors universitet samt klinisk lärare i bakteriologi och immunologi.



Figur 1. Immunsvar börjar på infektionsstället med att den naturliga immuniteten (makrofager, komplement) aktiveras. Inflammatoriska substanser och aktiveringsprodukter från komplementsystemet börjar locka neutrofiler från blodbanan, och neutrofilerna deltar sedan i fagocytosen av patogenerna. Det adaptiva immunsvaret sätts igång i den lymfatiska vävnaden när de dendritceller som fungerar som fagocyter på infektionsstället vandrar med lymfvätskan till lymfkörtlarna. Också antigener och transmittorsubstanser färdas från infektionsstället till lymfkörtlarna. Dendritcellerna presenterar antigener för T-cellerna, och de på så sätt aktiverade T-cellerna hjälper sedan B-cellerna att aktiveras. De aktiverade T- och B-cellerna delar sig snabbt och sätter igång sin försvarsfunktion. T-cellerna vandrar till infektionsstället, där de förstör infekterade celler och hjälper andra försvarsceller att verka mera effektivt. De plasmaceller som utvecklas ur B-cellerna börjar producera lösliga antikroppar. När immunsvaret avslutas dör en del av de celler som deltagit, men ett långvarigt immunologiskt minne lever kvar.

lösliga klyvningsprodukterna (C3a, C5a) är proinflammatoriska.

Nästa stadium i immunsvaret utlöses av en ansamling lösliga molekyler, cytokiner och komplementaktiveringsprodukter. Genom att diffundera från infektionsstället utgör de en kemotaktisk fyr som attraherar cirkulerande celler att migrera dit. De första cellerna som svarar är neutrofilerna, en talrik klass av fa-

gocyter som i huvudsak verkställer det tidiga förvärvade immunsvaret. De migrerar i stort antal från blodbanan till infektionsstället och dödar patogenerna genom fagocytos.

Förvärvat immunsvär

Dendritceller är fagocyter i vävnaderna, men snart efter att en patogen har påträffats slutar

de fagocytera, uppregerlar molekyler som är viktiga för att aktivera T-celler och migrerar till lymfkörtlarna. Små peptider som har internaliserats genom fagocytos binds till HLA klass II-molekyler och presenteras på cellytan. Den andra klassen av antigenpresenterande molekyler, HLA klass I, presenterar peptider från proteiner som har syntetiserats i själva den presenterande cellen. Dendritceller kan dock också presentera exogena antigener i HLA klass I-celler genom så kallad korspresentation. Typen av påträffad patogen bestämmer vilka cytokiner dendritcellerna börjar producera, vilket i sin tur påverkar det förvärvade immunsvaret som är under uppsegling.

I lymfkörtlarna kommer dendritceller, lymfburna antigener och andra signaler från infektionsstället i kontakt med lymfocyter. Den avgörande händelsen för att det förvärvade immunsvaret ska starta är att CD4+ T-hjälparcellen aktiveras, eftersom de övriga komponenterna i svaret är beroende av den hjälp som denna cell tillhandahåller. Två signaler behövs för att aktivera en T-cell. Den första kommer från T-cellens antigenreceptor för ett antigen bundet till den presenterande molekylen, HLA klass II för CD4+ T-celler och HLA klass I för CD8+ T-celler. Den andra väsentliga signalen tillhandahålls av B7-molekylerna (CD80 eller CD86) på den antigenpresenterande cellen; dessa molekyler binds till CD28 på T-cellens yta. Signalerna utlöser förökning av T-cellerna samtidigt som deras försvarsfunktioner sätts igång.

En tredje viktig signal, utöver signalen av antigenet och B7, ges av de cytokiner som finns på plats samtidigt som T-cellerna aktiveras, eftersom dessa kommer att avgöra vad T-cellerna börjar göra. Denna cytokinmiljö beror i sin tur på vilken typ av patogen som påträffas på infektionsstället och som identifieras utgående från sina PAMP. Virusinfektioner utlöser till exempel andra cytokiner än akuta bakteriella infektioner, vilket leder till kvalitativt sett annorlunda T-cellsvar.

T-hjälparcellerna är immunsystemets viktigaste kontrollanter eftersom de förser andra celler som deltar i försvaret med aktiverings-signaler och cytokiner. Detaljerna i hur de fungerar avgör vilka delar av immunsystemet som får hjälp och vilka som blir utan. Ett virus kan exempelvis utlösa produktion av IL-12 i celler som hör till det naturliga immunsystemet, vilket gör att T-hjälparceller producerar IFN-gamma, som i sin tur hjälper andra T-celler och makrofager som har en viktig funktion

vid bekämpningen av virusinfektioner. I motsats till detta kan en akut bakteriell infektion inducera produktion av IL-6 och IL-23 och också av T-hjälparceller som producerar IL-17, vilket stöder neutrofilsvaret. Denna process där T-cellernas funktion differentieras utgör en flexibel mekanism som kan ge den rätta responsen allt efter det som försvaret kräver.

Cytotoxiska CD8+ T-celler känner igen antigener som presenteras av HLA klass I-molekylen, som i motsats till klass II finns på ytan av alla kärnförsedda celler. En främmande peptid som presenteras av HLA klass I tillkännager en intracellulär infektion, och CD8+ effektorceller svarar med att döda den infekterade cellen. De kan också producera cytokiner som hjälper celler att avvärja den intracellulära infektionen utan att döda värdcellen.

B-celler är den andra huvudgruppen av lymfocyter och de identifierar antigener med immunglobulinmolekyler på sin cellyta. Också de behöver en andra signal för att aktiveras, och de får signalen av aktiverade T-celler både genom direkt kontakt cellerna emellan och via cytokiner. De kan sedan förökas och differentieras till plasmaceller som producerar lösliga immunglobuliner. Cellerna genomgår också ett skifte av immunglobulinklass och övergår från att producera IgM till att producera de övriga immunglobulinklasserna, IgG, IgA eller IgE. På samma gång leder en ansamling av somatiska mutationer i immunglobulingenerna tillsammans med urval efter antigen till affinitetsmognad och till kraftigare bindning av immunglobulinerna till antigenet.

B-cellernas försvarsfunktion hänger samman med de lösliga immunglobuliner som de producerar. Immunglobulinernas viktigaste funktion är att neutralisera patogener och deras toxiner genom att fysiskt blockera viktiga epitoper, opsonisera patogener för att förstärka fagocytosen och aktivera komplementet via den klassiska vägen. IgA transporteras genom epitelcellerna till slemhinornas yta och är på så sätt speciellt viktig för slemhinneförsvaret.

Immunologiskt minne

När det förvärvade immunsvaret når en tillräckligt hög nivå städas patogenen bort eller den tvingas gömma sig. I båda fallen försvinner snart antigener med ursprung i patogenen och andra signaler som upprätthåller svaret. Det immunologiska minnet har två nivåer. Vid reinfektion utgörs den första försvarslinjen av kvarvarande antikroppar som har producerats

av långlivade plasmaceller och T-minnesceller i vävnaderna och som genast kan skrida till verket. Antikropparna är också kvalitativt sett effektivare eftersom de redan har genomgått klasskifte och affinitetsmognad. Den andra nivån beror av antigenspecifika T-minnesceller och B-celler i de lymfatiska organen. Cellerna är vilande och kräver därför ny aktivering, men de kan förstärka försvaret mycket snabbare än vid primärinfektionen eftersom de är betydligt fler vid ett sekundärt svar.

Reglering av immunsystemet

De kraftfulla mekanismerna i immunsystemet står under strikt kontroll. Präglingen av immunologisk tolerans börjar under lymfocyternas utveckling i de primära lymfatiska organen. I tymus genomgår de omogna T-cellerna positiv selektion och bara celler som kan känna igen HLA-molekyler tillåts att utvecklas vidare. Vid negativ selektion förstörs utvecklande celler som är specifika för kroppsegna antigener så att en funktionellt effektiv och på samma gång säker repertoar av T-celler utformas. Omogna B-celler genomgår liknande negativ selektion i benmärgen, vilket gör dem toleranta för kroppens extracellulära antigener.

Denna centrala tolerans kompletteras av perifer tolerans, där kontrollmekanismer är verksamma utanför de primära lymfoida organen. Strikt kontroll av T-cellsaktiveringen är av största vikt eftersom T-celler i sin tur kan aktivera andra celler. Behovet av två signaler som i början endast kan ges av dendritceller säkerställer att T-cellsaktivering bara förekommer under rätta omständigheter. En annan viktig mekanism för perifer tolerans är aktiv immunsuppression av professionella regulatoriska T-celler. Dessa celler hör till undergruppen CD4⁺ och uttrycker transkriptionsfaktorn FOXP3. I stället för att hjälpa andra celler producerar de immunsuppressiva cytokiner och blockerar samverkan mellan dendritceller och T-celler. Immunkontroll sker också på den naturliga immunitetens nivå. Aktiveringen av komplement hålls i schack

av flera inhiberande molekyler, medan NK-celler uttrycker inhibitoriska receptorer som är specifika för HLA klass I-molekyler.

När de fungerar som de ska förhindrar toleransmekanismerna tillsammans ett destruktivt svar på kroppsegna antigener, medan de på samma gång upprätthåller immunsystemets allmänna homeostas. De är också väsentliga för att hålla det normala immunsvaret på en lagom nivå och för att förhindra immunpatologi orsakad av överdrivet starkt svar. Samma mekanismer stänger också av effektorsvaren när de inte längre behövs.

Petteri T. Arstila

petteri.arstila@helsinki.fi

Bindningar:

Föreläsningssarvoden: Roche, Merck och BMS

Konsultarvoden: Roche

Summary

Introduction to the immune system

The human immune system is a flexible and multilayered defense system against pathogens and other deleterious agents. It is organized both anatomically and temporally into distinct phases. The first events take place at the site of infection and are dependent on innate mechanisms, whereas adaptive immunity is activated in lymphoid tissues and is a later event. Here, is provided a brief overview of the main features of the immune system and its regulation.