Epitelceller

Huden & slemhinnor
Kroppens kontaktytor
Finns immunförsvar så mikrober inte tar sig in

Mikrob
ex. bakterier
virus
parasiter

Upptäcka skadan och reagera på skadan

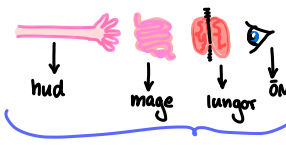
Lymfsystemet

Primära lymforgan
Benmärg, thymus
bildar immunceller

Sekundära lymforgan
Lymfnoder, mjälte
tonsiller, Peyerska plack
aktiverar lymfocyter

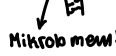
Har kontakt med lymf/blodkärl

Immunförsvaret
- medfödda
  - barriärer
  - celler
  - humorala systemet
  - snabbt, konstant
  - kortlivat
- adaptiva
  - T-celler
  - effektorceller
  - antikroppar
  - långsamt
  - variabelt
  - långlivat



mekaniskt, kemiskt, mikrobiologiskt

ex.
- defensiner (α & β) dödar genom depolarisering av deras membran ⟹ bildar en por



Mikrobmembran

En barriär bryts

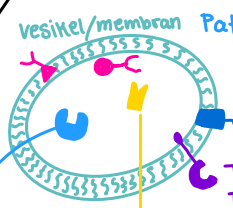
Upptäcks av:

Vävnad
makrofager
mastceller
DC, ILC123

Blod
Neutrofiler
monocyter
DC, ILC, NK

Hur upptäcks skadan?

Pattern Recognition Receptors
- icke-variabla



CLR
C-typ lektin

TLR
Toll-lika
- Membranbundna
- homo eller hetero-dimerer
- TLR 3,4 & 5 kan binda ligander direkt
- TLR 3,7 & 9 kan binda DAMPs

TLRs lokalisering är viktig för att veta var skadan är

RLR, Rig-lika
- identifierar virus-RNA i cytosolen

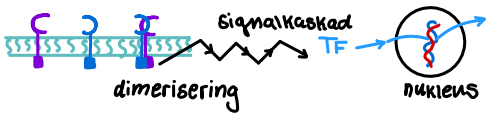
RIG-1: enkelsträng
MIDA-5: dubbelsträng

aktivering → produktion av cytokiner och typ 1 interferoner

NLR, Nod-lika
- NOD 1 & 2 upptäcker bakteriella cellväggar
- NFκB aktiveras (transkriptionsfaktor)
- Cytokiner bildas

Känner igen PAMP och DAMP
- mikrober, patogener
- intracellulära molekyler/strukturer befinner sig extracellulärt

Aktivering:



Syntes av mediatorer: Pro inflammatoriska: TNFα, interleukin, interferoner (cytokiner)
Kemokiner: CXCL8 (proteas cytokinaktivitet)
AMPs

NLRP
NLR med pyrindomän (protein, hjälper till vid skada)
aktiveras av stress, störd jonbalans, mikrobiella komponenter
aktivering → bildar komplexet inflammasom → aktiverar caspase-1 (klyvs) → cytokinerna IL1β & IL18 utsöndras → Pyroptos

Typ 1 interferoner
Förhindrar att virus förökar sig
⊖ proteinsyntes, blockering nedbrytning

Övriga PRR:
cGAS-Sting: aktiveras av dubbelsträng DNA, aktiverar STING → prod. inteferoner
Aim2: aktiveras av dubbelsträng DNA → bildar inflamasom → IL1β, IL18 → pyroptos

Skadan upptäcks av receptorer → aktivering

alla immunceller bildas här ← Benmärg

Myeloida → Granulocyter

Neutrofiler
vanligast
mognar i BM
kortlivad
rekryteras från blodet
reservlager vid allvarlig
fagocytos, degranulering
NET's (DNA med proteaser)
aktiveras: receptorer

Eosinofiler & Basofiler
mognar i BM
cirkulerande celler
bekämpar parasiter
degranulering
aktiveras: (baso) komplementreceptor eller korsbinding, IgE

Lymfoida

NK-celler
mognar i BM
cytotisk funktion
inducerar apoptos
signalmolekyler
aktivering: mediatorer

Dendritiska celler
bm → vävnad
mha blodet
signalmolekyler
antigenpresentation
fagocytos

ILC 1, 2, 3 (bidrar till immunologisk miljö)
1: aktiverar M_1 mha cytokin INFγ
2: aktiverar M_2. Stärker barriärer. Reparerar
3: producerar cytokiner. Stimulerar fagocytos

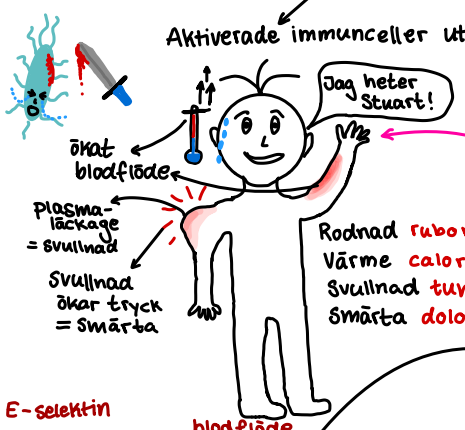
Monocyter
mognar i BM
Stora celler
producera och aktivera signalmolekyl.
fagocytos
antigenpresentation

Mastceller
diffrentieras färdigt i vävnad
degranulering
bekämpar parasiter
aktiveras: komplementreceptor eller korsbinding, IgE
→ ökad fagocytos, mediator. prod

Makrofager
Stora, stationära
finns i alla vävnader
producera signalmolekyler
fagocytos, antigenpresentation
- M_1 = inflammatoriska
- M_2 = läkande

Bekämpa skadan

Aktiverade immunceller utsöndrar mediatorer

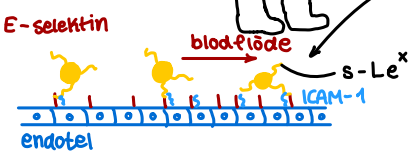


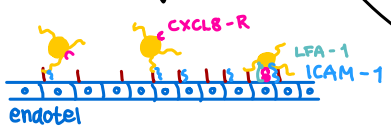
Cytokiner, kemokiner, kväve oxid, eikosanoider → framkallar en akut inflammation "reaktion som tillkallar försvarsceller"

Lipid-derivat

Mediatorernas effekter

Extravasion: Rullning → Arrest → Extravasion





Mediatorer ökar E selektin och ICAM-1. S-Le^x på leukrocyten binder svagt till selektin och ICAM. Mha blodflödet kan leukrocyten rulla mot målet.

Leukrocyten har kemokinreceptorer, binder till kemokiner på ytan. Aktiverar integrinen LFA-1 och ger leukrocyten en stark bindning till ICAM-1 → stannar vid målet

Kemokin: CXCL8 gradient som leder till skadan

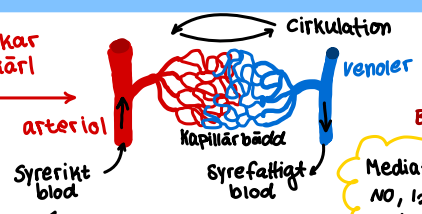
Leukrocyten migrerar kemotaktiskt via CXCL8 gradienten till skadan!

De rekryterade leukrocyterna
- Neutrofilerna: fagocytos i vävnanaden
- Monocyterna: Inflammatoriska M_1 makrofager → fagocytos; Läkande M_2 makrofager → vävnads reparation

Bildar

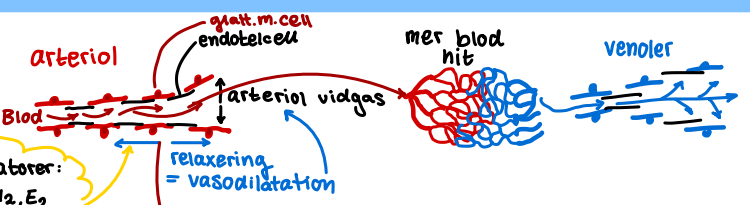
Vasodilation

Påverkar blodkärl

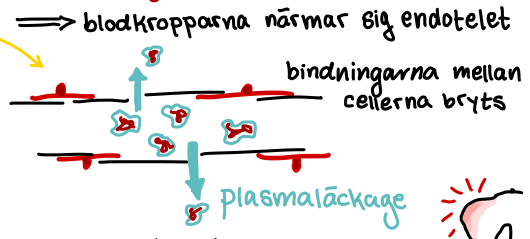


Mediatorer: NO, I_2, E_2, histamin

Mediatorer: histamin, TNFα, leukotriner



Blodflödet går från skiktat → turbulent, långsamt
⟹ blodkropparna närmar sig endotelet



Leder till: tumor och dolor

ökad permeabilitet

Behövs ännu fler neutrofiler vid skadan?
Leukotriener och kemokiner → stimulerar neutrofilreserv (från BM)
⟹ snabb och kraftig ökning av cirkulerande neutrofiler i lymfa och blod

!! TLRs medierar INTE fagocytos !!

Akutfasproteiner produceras under den akuta fasen

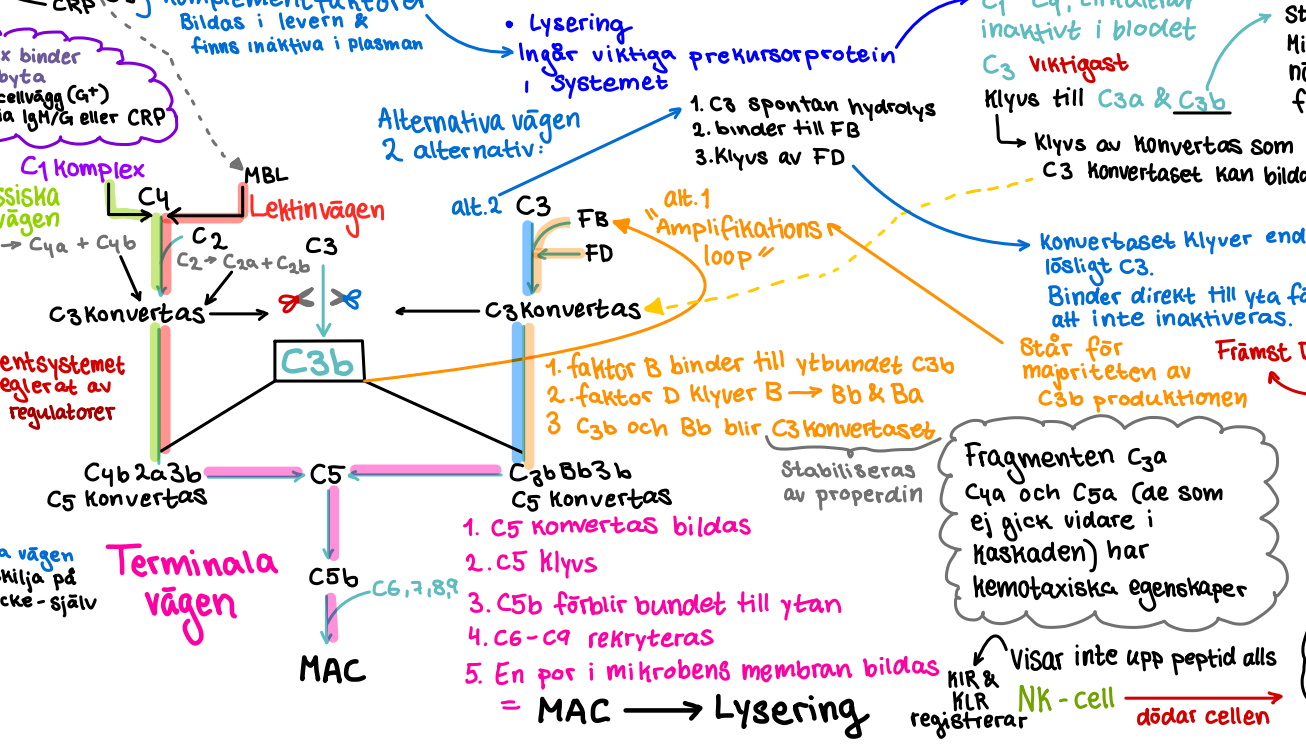
Komplementfaktorer
Bildas i levern & finns inaktiva i plasman

Komplementsystemet

- opsonisering (flagga för fagocyt)
- kemotaxin
- lysering

Ingår viktiga prekursorprotein i systemet

C_1 komplex binder till mikrobyta
Direkt på cellvägg (G+)
Indirekt via IgM/G eller CRP



Komplementsystemet är hårt reglerat av kroppens regulatorer

viktigt
alternativa vägen kan inte skilja på själv och icke-själv

Terminala vägen

1. C3 spontan hydrolys
2. binder till FB
3. Klyvs av FD

1. faktor B binder till ytbundet C3b
2. faktor D klyver B → Bb & Ba
3. C3b och Bb blir C3 konvertaset (Stabiliseras av properdin)

Konvertaset klyver endast lösligt C3. Binder direkt till yta för att inte inaktiveras.

Står för majoriteten av C3b produktionen

1. C5 konvertas bildas
2. C5 klyvs
3. C5b förblir bundet till ytan
4. C6-C9 rekryteras
5. En por i mikrobens membran bildas

= MAC → Lysering

C_1-C_9, cirkulerar inaktivt i blodet

C_3 viktigast
Klyvs till C3a & C3b
↳ Klyvs av konvertas som bildas på mikrobytan
C3 konvertaset kan bildas genom 3 vägar

Står för opsoniseringen
Mikrober upptäcks enklare när de ska genomgå fagocytos

Fragmenten C3a C4a och C5a (de som ej gick vidare i kaskaden) har kemotaxiska egenskaper

Fagocytos

C3b & IgM/G är opsoniner → fagocyter har receptorer för dessa. IgG & C3b ▶ CR1

Residenta fagocyter: Makrofager & DC
Rekryterande fagocyter: Neutrofiler och monocyter (blir makrofag i vävnad)

Surt pH, syre radikaler, kväveoxid, enzymer

Antigenpresentation: APC

Visar upp fagocyterat material på sin yta
DC migrerar till lymfnoder och presenterar antigen för T-celler
Krävs hög specificitet vid presenterandet

Presenteras på MCH I eller MCH II (cellyteprotein)
- MCH I: alla celler
- MCH II: celler med antigener

Peptider från nedbrutna proteiner presenteras

Stabiliseras av chaperoner

I: proteiner cellen själv translaterat. Peptiderna flyttas mha Tap 1 & 2 (aktiv trans.p)
II: proteiner som APC tagit upp eller cellens "skräp"

Visar inte upp peptid alls

KIR & KLR registrerar NK-cell → dödar cellen

Främst DC