

*Temaforelæsningen tager sit udgangspunkt i sygdommen tuberkulose. Situationen bruges som ramme for omtale af bakterier, som overvejende giver anledning til kroniske, intracellulære infektioner. Immunologisk gennemgås det innate og det adaptive immunrespons (specielt T-celle-responset) på sådanne mikroorganismer. Også betydningen af kronisk inflammation for udvikling af andre degenerative sygdomme som iskæmisk hjertesygdom og cancer omtales.*

*Temaforelæsningens specifikke faglige indhold:*

*Temaet omfatter bl.a. følgende mikrobiologiske og immunologiske emner: tuberkulose og andre kroniske infektioner med intra-cellulære bakterier, udviklingen af kronisk inflammation, Th1 versus Th2 polarisering af T-celle responset, IL12-IFN $\gamma$ -aksen, og Type-4 reaktionen (hypersensibilitetsreaktionen).*

*Vi foreslår at du forbereder dig ved fx at læse kapitel 23 i Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease, 4. udgave og dele af kapitel 15 og kapitel 18 i Abbas, Lichtman og Pillai.*

---

## **Kap 23 Mycobakteria: Tuberculosis and Leprosy**

### *Tuberkulose*

Tuberkulose er en sygdom forårsaget af mycobakterium tuberculosis, en langsom voksende, syre fast, resistent mod udtørring, obligat aerobe, der kan replikere sig i makrofagerne.

Folk med normal immunforsvar bliver hurtige raske igen. Ca. 90 % bliver aldrig syge selvom de er inficerede.

Man kan blive smittet via aerosoler i luften. Sygdommen kan inficere hvilket som organ, men rammer for det meste lungerne. Man bliver syg lige efter initial infektion eller infektion forbliver latent og udvikler sig senere nogle år efter med vævsskade forårsaget af hypersensitivitet af en sensitiv vært til bakterielle produkter. Patologien af væv er karakteriseret af granuloma der kan undergå kaseous nekrose.

Mycobakterien har på sin cellevæg en kappe, der indeholder voks bestående af lang-kædede hydrokarbon. **Voksen er mycolik syre, der er en  $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -hydroxy fedtsyre kovalent lænket til cellevæg. Denne voks barriere reducerer effektivt permeabilitet af mange molekyler inkl. gramfarvning, og mycobakterier er derfor hverken gram-positive eller gram-negative.** Ved analyser kan de dog farves med specielle teknikker såsom kort opvarmning med farven fuchsin (rød). Bagefter bliver de behandlet med 3 % dehydrokloridsyre i ethanol, som affarver alle organismer på nær mycobakterier. Bagefter bliver de farves med blåfarvning for at skabe kontrast i baggrunden.

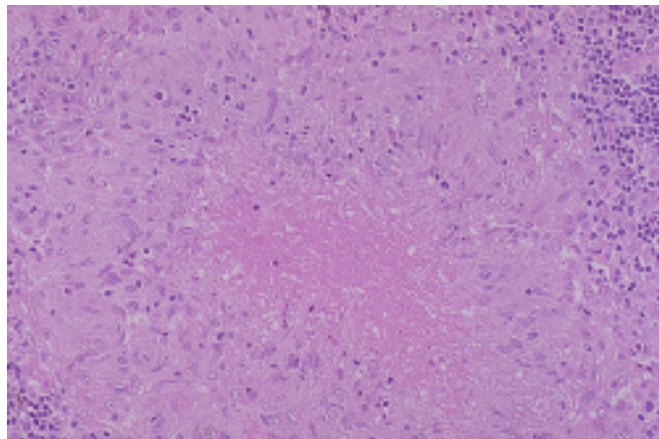
Voksbeklædningen gør dem også resistente mod udtørring og kemikalier, der hjælper dem med at overleve både indenfor og udenfor kroppen. De er også resistente mod at blive dræbt af fagocytter. Dog kan den voksbeklædning ikke hjælpe dem mod varme.

De vokser meget langsom omkring 15-20 timer sammenlignet med patogener hvor der tager mindre end 1 time. Derfor tager det også ca. 6 uger før man kan se synlig vækst på medier.

Man bliver smittet ved at indånde de aerosoler der findes i luften pga. hoste, nyse eller tale. For det meste manifesterer infektionen i lungerne. Luftbårne dråber når ned til lungerne hvor de begynder at replikere sig. Den primære infektion rammer ofte den midte lungezone, hvor luftflow er størst. Bakterierne bliver spist op af makrofager hvor små mængder bliver elimineret. Men bakterierne kan øget i antallet uhæmmet og derfor er i

stand til at destruere makrofager. **De kan formere sig både uden for og indenfor cellen, derfor kaldes de for fakultative intracellulære patogener.** Leukocytter og monocytter bliver tiltrukket fra blodstrømmen og transporterer de inficerede makrofager til regionale lymfoid organer. Men nogle udvikler Ghon kompleks. Det er en kombination af areal af oprindelige infektion af tuberkulose og lymfelæsion. Disse læsioner er særligt udbredt hos børn og kan bevare levedygtige bakterier, så der er kilder til langsigtet infektion og kan inddrages i reaktivering af sygdommen senere i livet.

Den primære infektion kan vise sig på forskellige måder. Infektionen udvikler sig især hos helt små børn, ældre eller patienter med AIDS. Her vil den primære fokus være lungerne, hvor deres tilstand forværres. Hos helt små børn kan der udvikles tuberkulose meningitis.



Reaktiveringen af infektion kan opstå indenfor 2 år efter initial infektion eller derefter. Hver person med nedsat immunforsvar har en øgede risiko for reaktivering af en latent infektion med mycobakterien. Andre faktorer kan være undernæringen, alderdommen, terapi med steroider eller andre immunsupprimerende stoffer eller sygdomme i nyrerne. Den hyppigste årsag for reaktiveringen er coinfektion med HIV.

Det mest almindelige sted for reaktivering er apex af lungerne. Ca. 2-3 uger efter Ghon fokus har udviklet, området gennemgår kaseøs nekrose (cheeselike).



© Elsevier 2005

Kaseøse nekrose' indhold kommer ind i bronkier, hvor organismene prolifererer. Det kan også medføre en progressiv tuberkulose pneumonia.

Immunologisk har værten ingen immunrespons mod tuberkulose de første par uger efter smitte, og de små mængde inhalerede inocula får lov til at formere sig uhæmmet i alveolerne eller i makrofager. Entreen ind til makrofager involverer interaktioner med komplement receptorer, mannose receptorer og Fc receptorer. Når de engang er kommet ind i makrofager, øges deres chancer for overlevelse ved at hindre acidifikation af fagolysosomer. De bliver ved at formere sig og hypersensitivitet øges som tegn på immunrespons.

CD4 T-lymfocytter kan genkende mycobakteriel antigener på makrofager. T-lymfocytter aktiverer, prolifererer og producerer en klon af lignende lymfocytter. Disse til gengæld vil producere lymfokiner, der tiltrækker og aktiverer makrofager hvor der er antigenet. Aktiverede makrofager vil akkumulere lytiske enzymer og reaktive metabolitter, der øger deres evne til at dræbe mycobakterien, men hvis de frigives til omgivende væv, kan disse makrofage-produkter forårsage nekrose.

Denne event tager ca. 3-8 uger og man vil kunne se en positiv tuberkulin test.

De patologiske skader er resultat af hypersensitivitet til mycobakterielle antigener. Den klassiske respons involverer organisation af makrofager, Langerhans celler og lymfocytter resulterende formation af granulomas. En granuloma er en medicinsk fortegnelse for blod-lignende indsamling af immunceller, der forsøger at ødelægge et fremmed stof. Den granulomas af tuberkulose har tendens til at indeholde nekrose, men ikke-nekrotiserende granulomas kan også være til stede.

Hos personer med nedsat immunforsvar kan infektionen udvikles hurtigt til livstruende militær tuberkulose, der er karakteriseret ved tuberkulose i mange organer f.eks. lever, milt, nyrer, hjerne og hjernebinder. Cellulære immunitet, forsinket hypersensitivitet og nekrose forekommer sjældent her og ikke ligesom i de sekundære infektioner.

Makrofager med tuberkulose producerer 2 cytokiner, der bidrager med diverse symptomer. Der er IL-1 og TNF- $\alpha$ . De medierer feber, væggtab og nattesved. I respons til tuberkulosens kulhydrater, protein og fedt producerer makrofager også andre cytokiner, der modulerer respons.

### **Bakterie er årsag til infektion**

Tuberkulose er en infektionssygdom, som forårsages af den såkaldte tuberkelbakterie. Sygdommen kan behandles med forskellige typer antibiotika. Kuren med medicin varer ca. et halvt år, og bagefter skal man gå til kontrol i to år. Hvis sygdommen ikke bliver behandlet, kan man blive invalideret eller i værste fald dø af den. På verdensplan dør op mod 3 millioner mennesker hvert år af tuberkulose.

Både voksne og børn kan få tuberkulose. Hos børn kan sygdommen være særlig alvorlig. Siden 1997 har sundhedsvæsenet tilbudt forældre at få deres nyfødte barn vaccineret mod tuberkulose. Næsten alle tager mod tilbuddet.

Tuberkulose kan angribe alle organer i kroppen og ikke bare lungerne. Det gør sygdommen svær at konstatere, fordi den som en kamæleon ligner andre sygdomme, man kan få.

### **Smitter kun i udbrud**

Tuberkulose smitter kun, når sygdommen er i udbrud, og kun når der er tale om lunge-tuberkulose. Lunge-tuberkulose smitter ved dråbeinfektion. Det betyder, at man kan blive smittet med tuberkulose, hvis man indånder bakterier, der kommer fra en person, som har lungetuberkulose i udbrud. Når personen hoster, taler og nyser spredes bakterierne via små vanddråber i luften og kan på den måde indåndes af andre.

Tuberkulose sætter sig først og fremmest i lungerne. Herfra kan sygdommen via blodet sprede sig til andre organer i kroppen,

som for eksempel knogler, tarm og hud.

Man kan godt være smittet med sygdommen, og bære den livet igennem uden symptomer. Hvis immunforsvaret en dag svækkes kan den bryde ud.

Modsat kan en sund krop med et stærkt immunforsvar bekæmpe smitten, så bakterien forsvinder fra kroppen. Hvis man er smittet, er der 5-10 % risiko for, at man på et tidspunkt i løbet af hele sit liv får sygdommen i udbrud.

Man behøver ikke at være bange for kontakt med personer, der er i behandling for tuberkulose. Efter en til to ugers behandling med tuberkulosemedicin er smitterisikoen væk.

Vær opmærksom på vægttab, hoste, opspyt, træthed og nattesved

Hvis man har tuberkulose, kan man opleve et eller flere af følgende symptomer: feber, nattesved, manglende appetit, vægttab og træthed. Hvis man har lunge-tuberkulose har man også normalt hoste og opspyt, som kan være hvidt, gul-grønt eller blodigt. Der findes andre sygdomme, der giver de samme symptomer som tuberkulose, f.eks. lungebetændelse og rygerlunger.

Hvis man bliver ved med at hoste i mere end tre uger, bør man gå til lægen og blive undersøgt nærmere. Lægen kan via forskellige tests afgøre, om man har tuberkulose.

#### **Mantoux-testen**

Lægen eller sygeplejersken indsprøjter et stof ved navn Tuberkulin i huden. Prøven aflæses efter 72 timer. Hvis der kommer en tydelig hudreaktion i form af rødme og hævelse, kan det være et tegn på, at man er smittet med tuberkulose. Man kan ikke afgøre, om en person er smittet med tuberkulose ud fra Mantoux-testen alene. Testen giver nemlig også udslag, hvis man tidligere er blevet vaccineret mod tuberkulose eller tidligere har haft tuberkulose.

#### **Quantiferon-test**

Ved hjælp af en blodprøve er det nu blevet muligt at påvise smitte med tuberkulose bakterien.

#### **Røntgen**

Røntgenundersøgelse af lungerne er en central undersøgelse ved tuberkulosemistanke. På røntgenbilledet kan lægen se, om der er skygger og eventuelt bylder på lungerne. Lungeforandringer kan betyde, at der kan være tale om tuberkulose.

#### **Dyrkning af tuberkelbakterier**

I mange tilfælde kan tuberkelbakterier først påvises ved en såkaldt dyrkning. Det vil sige, at opspyt eller andet prøvemateriale anbringes i et glas med specielle næringsmidler, hvorefter bakterierne fremdyrkes. Dyrkningen tager fire til otte uger, og foretages af Statens Serum Institut i Danmark.

Aktivering af monocytter med TNF- $\alpha$  kan effektivt hæmme intracellulære replikation af tuberkulose. Th1 CD4 T-celler, der producerer INF- $\gamma$ , IL-2 og IL-12 responderer også effektivt på tuberkulose.

Diagnose af asymptomatisk tuberkulose stilles ved tuberkulin test, hvor man kan se resultater 72 timer efter. Aktive infektioner kan diagnosticeres ved at lave dyrkning af afficerede væv.

Tuberkulose behandling omfatter 4 stoffer:

- Rifampin
- Pyrazinamid
- Isoniazid
- Ethambutol

Personer kan blive smittefrie inden for 2 uger efter behandling start. Behandlingen af tuberkulose skal behandles med flere stoffer på en gang for at forebygge resistens.

#### **Leprosy**

Spedalskhed er en smitsom sygdom, der har været kendt siden bibelske tider. Det er karakteriseret ved disfigurering hudsår, nerveskader, og en gradvis svækkelse. Spedalskhed er forårsaget af lepræ. Det er ikke

meget smitsom (vanskeligt at overføre) og har en lang inkubationstid (tid før symptomer), som gør det vanskeligt at afgøre, hvor sygdommen blev indgået. Børn er mere modtagelige end voksne til at videregive sygdommen.

Der findes 2 polare former: tuberculoid og lepromatous, hvor den sidste er mest farlig (analog med militær tuberkulose). Mennesker med lepromatous taber til sidst brug af deres hænder eller fødder på grund af gentagne skader som følge fra manglende fornemmelse. Her har patienter specifikke antistoffer titer men svage celle-medierede respons til *M. leprae* antigener. De prolifererer indeni makrofager og formerer sig i et stort antal. Bakteriernes vækst og utilstrækkelige aktivering af makrofager resulterer i destruktive læsioner af huden og underliggende væv (kosmetisk disfiguring).

Tuberculoid medfører perifere neurologiske skader (nerveskader i arme og ben), der fremkalder sensorisk tab i hud og muskelsvaghed. Patienter med denne form for infektion har stærk celle-medierede immunitet men lave antistof-antal. Dette reflekterer sig i granuloma der former sig omkring nerver og producerer perifere sensoriske nerve-defekter og sekundære traumatisk hudlæsioner men mindre destruktion af underliggende væv. **Infektionen er analog med sekundær tuberkulose der vækker celle-medierede immunrespons og hypersensitivitet.** Prognosen er meget bedre end lepromatous og i nogle tilfælde forsvinder sygdommen.

Spedalskhed er almindelig i mange lande verden over, og i tempereret, tropiske og subtropiske klimaer. Effektiv medicin eksisterer, og isolation af ofre i "leper kolonier" er unødvendig.

Forebyggelse består i at undgå tæt fysisk kontakt med ubehandlet folk. Folk på medicin bliver ikke smittebærer (de ikke overfører den organisme, der forårsager sygdommen).

### **Kap 15 Immunity to Microbes**

Udvikling af infektion hos de enkelte involverer en kompleks interaktion mellem mikroorganismen og værten. Mikroorganismer kan træde ind i kroppen, invaderer og koloniserer celler. De producerer sygdomme ved at dræbe værtceller eller ved at producere toxiner og medfører vævsskade.

Forsvar mod mikroorganismer er medieret af effektor mekanismer af det medfødte og erhvervede immunsystem. Mange mikroorganismer har udviklet forsvarsmekanismer mod den medfødte immunitet, og beskyttelse mod sådanne nogle er kritisk afhængige af det erhvervede immunsystem. Det erhvervede immunsystem inducerer effektor celler der eliminerer mikroorganismer og hukommelsesceller der husker antigener og beskytter kroppen mod ved gentaget infektion med samme antigen.

Hver mikroorganisme skal bekæmpes på hver sin måde, derfor har immunforsvaret forskellige effektor systemer. Specialiseringen af immunforsvaret tillader derfor at respondere på hver mikroorganisme på en bestemt måde.

I mange infektioner fører det til vævsskader, hvilke er forårsaget af værtens respons til mikroorganismer og dets produkter end selve mikroorganismen. Selve immunforsvaret er vigtigt for at bekæmpe infektioner, så har det også et potentiale til at medføre skade på værten.

### *Immunitet til ekstracellulære bakterier*

Ekstracellulære bakterier er i stand til at replikere uden for cellerne, i blodcirkulation, i vævet eller i lumen af mavetarmkanalen og luftvejene. Ekstracellulære bakterier kan inducere inflammation, hvilken kan resultere i vævsskade. Mange af dem danner også toxiner, der er diverse patologiske effekter. Disse toxiner kan være endotoxiner f.eks. lipopolysakkarid (LPS), der er komponenter af bakteriel cellevæg eller exotoxiner der aktivt er secerneret af bakterier. **LPS er en potent aktivator af makrofager.** Mange exotoxiner er cytotoxiske og de kan dræbe celler ved forskellige mekanismer enten via ændre cellernes cellulære funktion eller ved at producere cytokiner, der forårsager sygdomme.

Det medfødte immunsystem bekæmper ekstracellulære bakterier med komplement aktivering, fagocytose og inflammatorisk respons.

Gram-positive bakterier indeholder peptidoglycan i deres cellevæg, der kan aktivere den alternativ aktiveringsvej ved at danne C3 convertase.

LPS i cellevæg af de gram-negative bakterier aktiverer også den alternativ aktiveringsvej ved fravær af antistoffer.

Bakterier der udtrykker mannosæ på deres celleoverflader, binder sig til mannosæ-bindende lectin og dermed førende til aktivering af lectin.

Et resultat af komplementsystemet er at opsonisere og øge fagocytose af bakterier. MAC, det sidste formation af komplementsystemet, lyser bakterier især Neisseria, og komplement fragmenter stimulerer inflammatoriske respons ved at rekruttere og aktivere leukocytter.

Fagocytter bruger forskellige receptorer f.eks. mannosæ receptorer og scavenger receptorer for at genkende ekstracellulære bakterier og bruger Fc receptorer og komplement receptorer for at genkende opsoniserede bakterier. Toll-like receptorer af fagocytter deltager også i aktivering af fagocytter ved mødet med mikroorganismer.

Aktiverede fagocytter secernerer cytokiner der inducerer infiltration hvor der er infektion (inflammation) og medfører dermed vævsskade. Cytokiner giver også feber og medfører syntese af akut-fase proteiner.

Det erhvervede immunsystem består af humoral og celle-medierede immunsystem. Det humorale system blokerer infektion, eliminerer mikroorganismer og neutraliserer deres toxiner. De effektor mekanismer brugt af antistoffer er neutralisering (IgG og IgA isotyper), opsonisation (nogle af subklasser af IgG) og fagocytose og aktivering af klassiske komplement (IgM og nogle subklasser af IgG).

Nogle antigener kan aktivere CD4 T-hjælpeceller der producerer cytokiner, der stimulerer antistof produktion, inducerer lokal inflammation og øger fagocytiske og mikrobicidal aktivitet af neutrofile og makrofager. Interferon- $\gamma$  fra T-celle aktivering er ansvarlig for aktivering af makrofager og TNF- $\alpha$  og lymfotoksin trigger inflammation.

Effektor af immunrespons til ekstracellulære bakterier er inflammation og sepsis chok. Neutrofile og makrofager kan også medføre vævsskader pga. lokal produktion af reaktive oxygen og lysosomal enzymer. Sepsis chok er en patologisk konsekvens af disseminerende infektion af gram-negative og nogle gram-positive bakterier. Det er et syndrom karakteriseret ved cirkulatorisk kollaps og disseminerende intravaskulær koagulation. **TNF er principale cytokine mediator af sepsis chok, men interferon- $\gamma$  og IL-12 bidrager også.**

En sen komplikation kan opstå som følge af humoral immunrespons. F.eks.  $\beta$ -hæmolytisk streptokok infektion i svælget eller huden kan give sene komplikationer, selvom infektionen er kommet under kontrol. Rheumatisk feber er en konsekvens af pharyngeal infektion. Infektionen leder til produktion af antistoffer mod M-protein i bakteriens cellevæg. Men antistoffer krydsreagerer med myokardiel sarcolemma's proteiner og myosin og forårsager inflammation (carditis). Poststreptokokkel glomerulonefritis er også en konsekvens af  $\beta$ -hæmolytisk streptokok infektion (andre serotyper) i huden eller svælget.

#### *Immunitet til intracellulære bakterier*

Et karakteristisk ved en fakultativ intracellulær bakterie er deres evne til at overleve og replikere i fagocytterne. Fordi antistoffer ikke kan nå dem, har immunsystemet udviklet en anden mekanisme, nemlig celle-medierede immunitet.

Det medfødte immunsystem er medieret af fagocytter og NK-celler. Intracellulære bakterier aktiverer NK-celler ved inducere ekspresion af NK-celle-aktiverende ligand på inficerede celler eller ved stimulere dendritiske celler og makrofagernes produktion af IL-12. NK-celler producerer INF- $\gamma$ , som til gengæld aktiverer makrofager og fremmer drabet af fagocyterede bakterier. Det betyder at NK-celler bidrager med tidlig beskyttelse mod disse bakterier, før det adaptive immunsystem er etableret.

Det erhvervede immunsystem responderer mod mikroorganismer via T-celle-medierede immunitet. Celle-medieret immunitet består af 2 typer reaktioner: makrofager aktiveres af T-celle-deriverede signaler CD40 ligand og INF- $\gamma$  der resulterer i drab af fagocyterede mikroorganismer og lyse af inficerede celler af CTLs.

Både CD4 og CD8 T-celler responderer på antigener af fagocyterede mikroorganismer der er afsløret som peptider associerede med klasse I og klasse II MHC-molekyler. CD4 T-celler differentieres til Th1 effektor under indflydelse af IL-12, der produceres af makrofager og dendritiske celler. T-celler udtrykker CD40 ligand og secernerer INF- $\gamma$  og disse to stimuli aktiverer makrofager til at producere diverse mikrobicidal substanser inkl. reaktive oxygen, NO og lysosomale enzymer. INF- $\gamma$  stimulerer også produktion af antistoffer der aktiverer komplement og opsoniserer bakterier for fagocytose og tilfører makrofagerne effektor funktioner.

Hvis bakterier flygter fra fagolysosomer til cytoplasma, hvor de er beskyttet mod makrofagernes mikrobicidal substanser, der bliver produceret i fagolysosomer. CD8 T-celler bliver derfor aktiverede og dræber cellen.

Hvis bakterier formår at beskytte sig selv i cellen, vil de blive ved med at stimulere T-celler og makrofager og får dem til at udskille cytokiner. Det vil fortsatte i en kronisk inflammation der til sidst resulterer i formation af granuloma omkring mikroorganisme. Fordelen ved granuloma er at man hurtigt kan lokalisere den og forhindre spredning af mikroorganismer, men ulempen er at den er associeret med nekrose og fibrose.

#### *Immunitet til svampe*

Individer med nedsat immunforsvar er mere udsat for at få svampe infektioner end individer med normalt immunforsvar. Forskellige svampe kan enten leve ekstracellulært, i vævet, eller i fagocytterne. Derfor vil immunrespons ofte være kombinerede.

Det medfødte immunsystem's mediatorer er makrofager og neutrofile. Celle-medieret immunitet er hovedmekanisme til bekæmpelse af svampeinfektioner. Både CD4 og CD8 T-celler arbejder for at eliminere svampeform af *Cryptococcus neoformans* der har tendens til kolonisere lunger og hjerne hos individer med nedsat immunforsvar. *Candida* infektioner starter altid på slimhinder, og celle-medieret immunitet menes at forhindre spredning til underliggende væv. Antistof-afhængig cellulær cytotoxicitet medieret via Fc receptorer, spiller en rolle i clearance i svampe f.eks. *C. neoformans*.

#### *Immunitet til vira*

Vira er mikroorganismer, der replikerer sig ind i cellen og bruger komponenter af nucleinsyrer og protein syntese maskine af cellen. Vira bruger molekyler fra overfladen for at træde ind i cellen.

Det medfødte immunsystem's funktion er at hæmme infektionen via type I INF og NK-celle medierede drab af inficerede celler. Infektionen ved vira er associerede med produktion af type I INF af inficerede celler, især dendritiske celler. Der er mange mekanismer der trigger produktion af type I INF. Disse inkluderer genkendelse af viral RNA og DNA af Toll-like receptorer (TLRs) og aktivering af cytoplasmatiske kinaser af viral RNA. Det aktiverer til sidst transskriptions faktorer der stimulerer INF gentransskription. Type I INFs funktion er at hæmme viral replikation i både inficerede og raske celler ved at inducere en antiviral tilstand. For at inducere INF skal en protein kinase, PKR, der må binde dsRNA for at blive aktiveret og er derfor kun funktionel i virus-inficerede celler. Aktive PKR slukker for protein syntese, og får cellen til at dø. NK-celler er vigtige i den tidlige fase af infektion forårsaget af vira, før det erhvervede immunsystem er udviklet.

Det erhvervede immunsystem medierer sin respons via antistoffer, der blokerer virus binding og entreen i værtceller og via CTLs, der eliminerer infektionen ved at dræbe vira. Antistoffer er effektive mod vira i et meget tidligt stadie af infektion, hvor vira befinder sig ekstracellulært, det kan være før de træder ind i cellen, eller efter cellen er bristet med frigivelse af nye vira-partikler. Hovedfunktion af antistoffer (IgA i mavetarmkanalen og luftvejene) er at neutralisere vira, så de ikke kan trænge ind i værtceller. De opsoniserer viral partikler og fremmer deres clearance via fagocytter.

Elimination af virus der befinder sig ind i cellen er medieret af CTLs. Fleste virus-specifikke CTLs er CD8 T-celler der kan genkende cytosoliske og syntetiserede viral antigener i associerede med klasse I MHC molekyler.

Vira kan ændre deres antigener og dermed ikke længere udsat for immunrespons genererede i population af tidligere infektioner. Den principale mekanisme for antigeniske variation er punktmutation og reassortment af RNA genomet.

#### *Immunitet til parasitter*

Parasit infektion refererer til infektion med protozoer, indvoldsorme, mider osv. Sådanne parasitter regnes for at give store sygdom og dødelighed i de udviklingslande. Der er estimeret at der er ca. 30 % af verdens befolkning der leder af infektioner med parasitter. Malaria alene påvirker mere end 100 millioner mennesker verdensrundt og er ansvarlige for 1 million døende årligt.



Parasitter gennemgår et kompliceret liv, hvor noget af det foregår hos værten og noget hos midlertidige værter såsom mider, fluer, snegle.

Det medfødte immunsystem kan blive aktiveret forskellige steder af parasitter. Hovedrespons er fagocytose, men mange parasitter har udviklet resistens overfor fagocytose og kan replikere ind i makrofager. Nogle parasitter kan afsløre overfladiske molekyler der kan blive genkendt af TLRs og aktiverer fagocytter. Fagocytter angriber indvoldsorme og secernerer mikrobicidal substanser for at dræbe organismen, der er for store til fagocytose.

Af det erhvervede immunsystem er det celle-medierede immunitet, hvis protozoer lever indeni makrofager. Her sker der aktivering af Th1 CD4 T-celler der producerer INF- $\gamma$ , og dermed aktiverer makrofager til at destruere intracellulære parasitter.

Protozoer der replikerer sig ind i cellen og lyse dem, kan stimulere et specifikt antistof eller CTL respons, ligesom cytopatiske vira.

Forsvar mod mange indvoldsorme er medieret af Th2 celler der resulterer i produktion af IgE antistoffer og aktivering af eosinofile. IgE antistoffer, der kan binde sig til overflade af orme, kan aktivere mastceller og IgG og IgA antistoffer bringer eosinofile til orme og aktivere frigivelse af granula fra eosinofile. Kombinationen af mastceller og eosinofile's effekter kan destruere parasitter. Th2 celler secernerer IL-4 og IL-5. IL-4 stimulerer produktion af IgE og IL-5 stimulerer udvikling og aktivering af eosinofile. Eosinofile må være mere effektiv til at dræbe indvoldsorme end andre leukocytter pga. deres toksiske eosinofile granula.

Det erhvervede immunsystem kan også medføre vævsskader i form af granuloma med fibrose. Mange parasitter har nu udviklet mekanismer til at undgå immunsystemet. De kan ændre deres antigener gennem deres livscyklus i værten. Nogle parasitter f.eks. Leishmania kan stimulere udvikling af CD23 regulatoriske T-celler der undertrykker immunrespons.

#### *Udvikling af vacciner*

Vacciner er effektive hvis mikroorganismen ikke etablerer en latent infektion, hvis den ikke undergår genetisk variation og hvis den ikke blander sig i immunologisk respons.

Vacciner indicerer beskyttelse mod infektionerne ved at stimulere udviklingen af antistoffer, langlevede effektor celler og hukommelsesceller. Fleste vacciner arbejder med at inducere humoral immunitet, og man arbejder fortsat med at udvikle vaccinen der stimulerer celle-medieret immunitet.

Vacciner består af apatogene mikroorganismer, der er behandlet på den måde at de ikke forårsager infektioner.

#### *Attenuate vaccine*

Live patogener, der har mistet deres virulens, men stadig er i stand til at inducere et beskyttende immunrespons til virulens former for patogenet f.eks. Sabin polio vaccine.

#### *DNA vaccination*

DNA vaccination er en teknik til at beskytte en organisme mod sygdommen ved at injicere det med genetisk modificerede DNA til at producere en immunologisk reaktion. Nukleinsyre vacciner er stadig eksperimentel,

og er blevet anvendt til en række virale, bakterielle og parasitære modeller af sygdommen, samt at flere tumor modeller. DNA-vacciner har en række fordele i forhold til konventionelle vacciner, herunder evnen til at fremkalde en bredere vifte af immunrespons typer.

Vacciner er blandt de største resultater af moderne medicin - i industrielle nationer, de har fjernet naturligt forekommende tilfælde af kopper, og næsten elimineret polio, mens andre sygdomme som tyfus, rotavirus, hepatitis A og B, og andre er godt kontrolleret.

*Første generation af vacciner* er hel-organisme vacciner - enten levende og svækket eller dræbt former. Levende, svækkede vacciner, såsom kopper og polio vaccine, der kan fremkalde CD8 T-celle, CD4 T-celle respons og antistof immunitet. Men der er en lille risiko for, at svækket form af et patogen kan vende tilbage til en farlig form, og kan stadig være i stand til at forårsage sygdom hos immunsvækkede personer såsom dem med AIDS. Mens dræbt vacciner ikke har denne risiko, kan de ikke skabe specifikke T-celle respons, og kan ikke arbejde på alle slags sygdomme.

For at minimere disse risici, såkaldte *anden generation af vacciner* blev udviklet. Disse består af defineret protein antigener (såsom stivkrampe eller difteritoksoïd) eller rekombinant protein komponenter (såsom hepatitis B overflade antigen). Disse er i stand til at generere T-celler og antistof respons, men ikke CD4 T-celle respons.

DNA-vacciner er *tredje generation af vacciner*, og består af en lille, cirkulært stykke af bakterie-DNA, benævnt en plasmid, der er genetisk manipuleret til at producere en eller to specifikke proteiner (antigener) fra en mikroorganisme. Vaccinen DNA sprøjtes ind i cellerne i kroppen, hvor den "indvendige maskiner" i værts-celler "læser" DNA og omregner det til sygdomsfremkaldende proteiner. Da disse proteiner er anerkendt som udenlandske, de er forarbejdet af værtceller og vises på deres overflade, til at alarmere immunsystemet, som derefter udløser en række immunrespons. Disse DNA vacciner er udviklet fra "failed" genterapi eksperimenter. Den første demonstration af en plasmid-induceret immunrespons var, da mus inokuleres med et plasmid der udtrykker humant væksthormon vakt antistoffer i stedet for at ændre vækst.

### **Kap 18 Disease caused by Immuneresponses: Hypersensitivity and Autoimmunity**

Det erhvervede immunsystem spiller en meget vigtig rolle i bekæmpelse af mikroorganismer. Mennesket kommer dagligt i kontakt med fremmede molekyler, som ikke i sig selv er trusler mod kroppen. Disse stammer fra planter og dyr, som vi spiser eller de findes i det miljø, der omgiver os. Almindeligvis udløser kontakt med disse molekyler hverken inflammation eller en immunologisk respons. Men nogle gange kan en immunrespons være så stærk at det medfører vævsskader og sygdomme, der kan variere fra små symptomer til livstruende tilstande. Det kalder man hypersensitivitets reaktioner eller allergiske reaktioner.

Der kan opstå flere forskellige abnormaliteter:

- Autoimmunitet: fejl i normal mekanisme af selv-tolerance resulterer i reaktioner mod sine egne celler og væv.
- Reaktioner mod mikroorganismer: immunrespons mod mikroorganismer kan forårsage sygdomme, som har svære påvirkninger eller mikroorganismer varer ved. Komplekser af antistof-antigen kan havne i vævet og trigge inflammation. T-celle respons mod mikroorganismer kan også medføre

kroniske inflammation, hvor der med tiden dannes formation af granuloma. Det er årsag til vævsskade med infektionen med mycobakterier, tuberkulose, og andre infektioner. Sjældent kan antistoffer eller T-celler krydsreagerer med eget væv.

- Reaktionen mod "environmental" antigener: fleste raske individer reagerer ikke mod uskadelige antigener, men 20 % af population er unormale sensitive til at respondere på disse antigener. De kan forårsages af delayed-type hypersensitivitet (DTH).

Hypersensitivitet har tendens til at være kroniske, ofte invaliderende og terapeutisk udfordrende. Nogle betegnes de immun-medierede inflammatoriske sygdomme. Man kan inddele dem i 4 typer, benævnt I-IV.

Øjeblikkeligt hypersensitivitet eller akut allergi er forårsaget af IgE og mastceller, der også kaldes **type I hypersensitivitet** og er hyppigst form for sensitivitet. Til forskel fra andre immunglobulin-isotyper findes IgE hovedsageligt i vævene, hvor det sidder bundet til mastcellers overflade ved hjælp af højaffine Fc-receptorer. Når antigenet binder sig til mindst 2 tætsiddende FcεRI på IgE, aktiveres mastcellen, som frigiver granula, der indeholder inflammatoriske mediatorer. Det vigtigste af dem er histamin, hvis virkninger er øgning af den vaskulære permeabilitet, kontraktion af glat muskulatur og arteriole dilatation. Andre mediatorer er heparin, cathepsin G, interleukiner, platelet activating factor, leukotriener og MIP-1α. Resultatet er nedbrydning af ekstracellulærmatrix, aktivering af endothelial celler, og tiltrækning af andre leukocytter.

Symptomerne er afhængige af allergenet og dettes vej ind i kroppen. Det kan være via huden, gastrointestinalkanalen eller luftveje.

Antistoffer, IgM og IgG, kan medføre vævsskade ved at aktivere komplementsystemet, den klassiske aktiveringsvej, rekruttere inflammatoriske celler (neutrofile og makrofager) eller via FcR-medieret fagocytose eller drab (antistof-afhængig cellulære cytotoxicitet, ADCC). Typisk er den udløsende faktor små molekyler der ved binding til overfladestrukturer på humane celler modificerer disse, så de af immunsystemet opfattes som fremmede f.eks. medikament induceret hæmolytisk anæmi eller trombocytopeni. Antistoffer kan ved fornyet eksponering for allergenet binde sig til dem (opsoniserer), og som enten direkte eller efter aktivering af komplementsystemet medfører destruktion af celler. Skader og sygdomme udløst af sådanne antistoffer kaldes for **type II hypersensitivitet**.

Ethvert immunrespons danner antistof-antigen komplekser (IgM og IgG) i blodcirkulation, der normalt fjernes af komplementsystemet uden vævsskade til følge. Men små komplekser bliver ofte ikke fjernet og fagocyteret og har tendens til at blive deponeret i kar oftere end de store komplekser, som ofte bliver fagocyteret af fagocytter. Deponeringen af immunkomplekser i karvægge medfører komplement- og Fc receptorer- medierede inflammation og skade af kar og tilhørende væv. Disse leukocytter er aktiverede og deres produkter inducerer inflammation og kan medføre skader og kaldes for **type III hypersensitivitet**.

En lignende immunologisk reaktion er årsag til en del vævsskade ved sygdommen systemisk lupus erythematosus (SLE). Komplementproteinernes rolle i fjernelse af cirkulerende immunkomplekser illustreres af at SLE er associerede til flere medfødte komplementdefekter.

Ved **type IV hypersensitivitet** er det T-lymfocytter, der kan aktivere effektor mekanismer af DTH. DTH er Delayed Type Hypersensitivity fordi den optræder 1-3 dage efter antigenekspositionen. Reaktionen bliver

udløst af CD4 T-celler, hvor de secernerer cytokiner der aktiverer makrofager, interferon- $\gamma$ , og inducerer inflammation. Inflammatorisk reaktion associerede med T-celle-medierede sygdomme er typisk en kronisk inflammation. Et klassisk eksempel er tuberkulintesten, hvor der injiceres en lille mængde protein derivet fra *Mycobacterium tuberculosis* intrakutant på underarmen. Har man immunitet mod *M. tuberculosis*, enten pga. tidligere infektion eller vaccination, vil der udvikles en inflammatorisk reaktion omkring indstiksstedet 24-72 timer senere.

Vi ved at de fleste hypersensitivitet er Th1 medieret, hvor T-celler enten direkte forårsager inflammation eller stimulerer produktion af antistoffer der skader væv og inducerer inflammation. Andre T-celler der fremmer inflammation er IL-17 producerende T-celler. Allergiske reaktioner er Th2-medierede hvor T-celler stimulerer produktion af IgE antistoffer og aktivering af mastceller.

I DTH reaktioner er vævsskader resultat af produkter af aktiverede makrofager, såsom lysosomale enzymer, reaktive oxygen intermediater, NO og proinflammatoriske cytokiner. Kronisk DTH reaktioner producerer ofte fibrose som et resultat af sekretion af cytokiner og vækstfaktor ved makrofager.

#### *Autoimmunitet*

Autoimmunitet er et resultat af fejl eller defekt i mekanismer der normalt er ansvarlige for at vedligeholde selv-tolerance i B-celler, T-celler eller begge. Det adaptive immunsystem kan i visse tilfælde blive misledt til at reagere mod organismens egne celler og væv og derved forårsage sygdom. Mange af de hyppige kroniske sygdomme f.eks. diabetes, reumatoid arthritis er autoimmune sygdomme og i alt antages 3-4 % befolkningen i den vestlige verden at lide af disse.

Tolerance til selv-antigener er normalt vedligeholdes ved selektion processer der forhindrer maturation af nogle selv-antigener-specifikke lymfocytter og ved mekanismer der inaktiverer eller fraselekterer selv-reaktive lymfocytter. Tab i selv-tolerance vil resultere i abnormal selektion eller reguleringen af selvreaktive lymfocytter og de vil blive præsenteret i immunsystemet.

Den klonale selektion i thymus medfører central T-lymfocyt tolerance, mens B-lymfocyt tolerance opnås i knoglemarven eller f.eks. miltens germinalcentre ved apoptosis af B-lymfocytter, der genkender antigener i høj koncentration.

T-hjælpeceller er nøgle-regulator af alle immunrespons til mikroorganismer. Man har fundet ud af det at flere autoimmune sygdomme er genetisk lænket til MHC og manglende funktion af MHC molekyler, hvor deres costimulation ikke gives videre. Dermed fås en tavs T-lymfocyt.

Fejl i selv-tolerance i T-lymfocytter må resultere i autoimmune sygdomme hvor læsioner er forårsaget af celle-medierede immunreaktioner.

T-hjælpecellernes abnormalitet må lede til autoantistoffer produktion, der nogle gange er ansvarlige for vævsskade og således en del af sygdommens patofysiologi.

Tit er det udefra kommende faktorer som infektion og genetisk disposition, der trigger autoimmunitet. Begge faktorer bidrager til nedbrydning af selv-tolerance og infektion i vævet fremmer influx af autoreaktive lymfocytter og aktivering af disse celler, resulterer i vævsskader.

Autoimmune sygdomme kan både være systematisk eller organspecifikke. I de fleste tilfælde infektiøse mikroorganismer er ikke til stede i læsioner og kan ikke spores hos individer når autoimmunitet udvikles. Derfor læsion af autoimmunitet er ikke pga. infektiøs agent selv men et resultat af immunrespons der trigges eller dysreguleres af mikroorganismer.