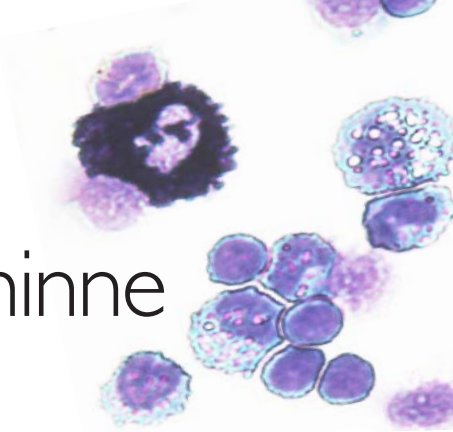


Immunförsvaret och dess minne

– flera nivåer av komplexitet



Hur immunförsvaret fungerar och hur immunologiskt minne uppstår är en komplicerad men spännande historia, extra aktuell i pandemitider. Här kommer svar på frågor och förklaringar som kan komplettera gymnasiets biologiböcker.

Text: Magnus Åbrink, universitetslektor vid Enheten för immunologi vid Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU
E-post: magnus.abrink@slu.se

Immunceller från bukhinna på mus: lymfocyter (lite cytoplasma) och makrofager (mycket cytoplasma) samt en mastcell (den mörka) med fyllda granula.
Foto: Magnus Åbrink

Vid infektion med ett tidigare okänt smittämne (till exempel SARS-Cov-2) svarar kroppen med två olika men sammankopplade immunologiska svar. Dels ett snabbt men ospecifikt medfött immunsvaret som får effekt inom timmar, dels ett långsamt men specifikt adaptivt immunsvaret som får effekt efter 5–7 dagar och som skapar ett immunologiskt minne. Det medfödda immunsvaret saknar eget minne men spelar en viktig roll för att det adaptiva försvaret ska minnas infektionen. Därför vill man att både det medfödda och det adaptiva immunsvaret ska aktiveras vid vaccination.

Det medfödda immunsvaret

Det första hindret ett smittämne möter är fysiska barriärer, såsom hudens epitelceller och låga pH, cilier i luftvägarna, slem i luftvägarna och i magtarmkanalen och vår normalflora av bakterier. Om smittämnet trots allt tar sig in i vävnaden möts det av komplementsystemet och andra antimikrobiella proteiner, samt flera olika **sentinelceller** (en typ av medfödda immunceller), såsom **mastceller**, **makrofager** och **dendritiska celler**. Vid kontakt med smittämnet utsöndrar sentinelcellerna cytokiner som skapar inflammation – ett viktigt steg för att bromsa smittämnet och vinna tid så att det adaptiva immunsvaret hinner aktiveras.

Cytokiner är proteiner som fungerar som "budbärare" mellan immuncellerna. Utsöndring av dessa leder till att andra medfödda immunceller, som **NK-celler** (natural killer cells), **neutrofiler**, **eosinofiler**, **innate lymphoid cells** och **monocyter**, snabbt rekryteras till infektionsområdet och bekämpar infektionen, bland annat genom att släppa ut mer antimikrobiella ämnen och cytokiner, äta upp inkräktarna eller döda infekterade celler. Inflammatoriska cytokiner verkar också systemiskt vilket bland annat ger feber och nedsatt aptit, ökad

produktion av komplementfaktorer i levern, samt ökad produktion av immunceller i benmärgen, allt för att effektivt begränsa smittämnet innan det adaptiva immunsvaret har nått full styrka.

Vid infektionsstället frisätter mastceller dessutom ämnen som omedelbart påverkar omkringliggande blodkärl, vilket är en förutsättning för rekrytering av de andra medfödda celltyperna. Makrofager fagocyterar (äter upp) smittämnet samt bryter ner vävnaden för att underlätta för inkommande celler. Dendritiska celler tar upp och bryter ner (processar) smittämnet till mindre bitar (peptider) och förflyttar sig till närmaste lymfkörtel, för att via specifika receptorer (MHC) visa upp processat smittämne för naiva T-celler i det adaptiva immunsvaret.

Det finns olika typer av MHC i kroppen, där framför allt klass I och klass II är centrala för presentation av nedbrutna smittämnen. MHC klass I finns på alla celler i kroppen och ger dem möjlighet att signalera att de är infekterade. MHC klass II uttrycks främst på professionella antigen-presenterande celler (dendritiska celler, makrofager och B-celler) och behövs för aktivering av det adaptiva immunsvaret. Det finns en stor variation mellan individer i hur deras MHC-gener ser ut och fungerar när smittämnen ska visas upp på cellernas yta. Ju mer effektivt ett smittämne presenteras på MHC, desto starkare kan det adaptiva immunsvaret bli.

Det adaptiva immunsvaret

Kroppen har en repertoar av miljontals olika B- och T-celler som var och en ger en möjlighet till ett specifikt immunsvaret. Naiva B-celler har alltid membranbundna B-cellsreceptorer (antikroppar av subklassen IgM samt co-receptorer) och T-celler har specifika T-cellsreceptorer på cellytan.

Siffrorna?

Siffrorna i cirklar i marginalen indikerar var det som beskrivs i fet stil visas i figuren på sidan 17.

Komplementsystemet är en mängd olika proteiner som tillsammans har i uppgift att göra hål i inkommande smittämne. Aktivering kan ske på olika sätt och komplementsystemet är mycket effektivt mot bakterier. "Split-produkter" bildas också under processen och fungerar som signalämnen vilka bland annat aktiverar mastceller.

B- och T-celler som svarar på ett okänt smittämne som presenteras för dem kallas "naiva".

①

②



Under utmognaden från blodstamceller i benmärgen genomgår alla B- och T-celler en selektion för att inte reagera på kroppsegna strukturer.

T-celler utbildas i tymus och får där två olika funktioner, de blir antingen en T-hjälparcell som känner igen antigen plus (tillsammans med) MHC klass II eller en cytotoxisk T-celler som känner igen antigen plus MHC klass I.

Händelser i lymfkörteln

För att få igång ett primärt immunsvaret av det adaptiva försvaret krävs att **smittämnet självt eller dendritiska celler som presenterar smittämnet**

när en lymfkörtel. I lymfkörteln väntar naiva B- och T-celler på att aktiveras.

B- och T-celler "ser" smittämnet på två helt olika sätt men svarar båda med att dela sig till många dotterceller (klonal expansion).

Naiva T-hjälparceller aktiveras via T-cellsreceptorn av att de "ser" processat smittämne (peptider från nedbrutna proteiner) som presenteras på MHC klass II av **dendritiska celler.**

Aktivering kräver dessutom

långvarig cell-cell-kontakt och en smittämnesberoende cytokinsignal från den dendritiska cellen. Som en följd av aktiveringen och den klonala expansionen ökar T-hjälparcellernas utsöndring av olika cytokiner, vilket styr hur immunsvaret ska riktas. Vid den klonala expansionen bildas också långlivade minnes-T-hjälparceller.

Naiva B-celler känner igen oprocessat smittämne i 3D-struktur (ofta ett protein) med sin B-cellsreceptor, där aktivering kan ske på två sätt: **T-cellsberoende och T-cellsberoende.**

Vid ett T-cellsberoende svar binder B-cellerna oprocessat smittämne med sin membranbundna IgM-antikroppsreceptor, genomgår klonal expansion, och producerar och frisätter lösliga IgM-antikroppar. Vid ett T-cellsberoende svar tar B-cellerna upp smittämnet via sin specifika antikroppsreceptor, processar smittämnet och presenterar det på MHC klass II (visas ej i illustrationen). Med hjälp från aktiverade T-hjälparceller kan B-cellerna nu byta biologisk funktion på sin antikropp, från IgM till IgG, IgA eller IgE. En spännande och viktig mekanism hos aktiverade B-celler är att antikropparnas bindningsförmåga till smittämnet kan förbättras (specificiteten för smittämnet ökar). Detta sker genom att **follikulära dendritiska celler i lymfkörteln håller upp och visar infångat "fritt" oprocessat smittämne på sin cellyta för aktiverade B-celler.** Bindningsförmågan till smittämnet testas här genom att nya mutationer tillåts i genen för B-cellsreceptorn. De mu-

tationer som ger ökad specificitet ger signal om överlevnad och klonal expansion samt bildande av långlivade minnes-B-celler.

Aktiverade och klonalt expanderande **B-celler bildar också plasmaceller**

som är specialiserade på att utsöndra stora mängder av de nu förbättrade antikropparna, som är riktade mot smittämnet. **Antikropparna släpps ut i blodet** och binder in till smittämnet, vilket underlättar aktivering av komplementsystemet samt fagocytos av makrofager och neutrofiler. Plasmaceller är relativt långlivade och höga nivåer av antikroppar i blodet kvarstår vanligen länge men sjunker över tid ner till icke-skyddande nivåer (jämför **antikroppstest vid covid-19**).

Den skyddande nivån beror på hur många B- och T-celler som aktiverats och hur stark aktiveringen är (beror på smittämnet), vilket direkt påverkar antalet plasmaceller.

Vid en virusinfektion krävs också **aktivering av naiva cytotoxiska T-celler**, vilket sker när dendritiska celler presenterar smittämnet via MHC klass I och rätt cytokinsignaler fås från aktiverade T-hjälparceller i närheten. Cytokinsignalen ger den cytotoxiska T-cellen "license to kill" (cytotoxiska granula bildas). Vid aktiveringen sker klonal expansion och långlivade minnesceller bildas. **Cytotoxiska T-celler lämnar lymfkörteln via blodet** och letar upp infekterade celler som visar upp peptider från smittämnet på MHC klass I. Dessa dödar de genom att inducera programmerad celledöd (apoptos).

Efter cirka 10–12 dagar har det adaptiva immunsvaret oftast bekämpat infektionen och sjukdomssymptomen avtar. Det medfödda inflammationssvaret övergår i en läkande process, vilket också kraftigt minskar nivån av proinflammatoriska cytokiner.

Minnescellernas överlevnad

Specifika B- och T-minnesceller kommer att finnas kvar lång tid efter att infektionen har eliminerats, och aktiveras inom timmar till en dag om ett bekant smittämne dyker upp. Oftast blir man därför inte ens lite sjuk nästa gång man stöter på samma smittämne. Vid aktivering svarar minnes-B-celler direkt med klonal expansion och plasma-

3

Kan det även vara makrofager?

"Naiva T-celler kräver presentation av dendritiska celler. Aktiverade T-celler kan dock svara på antigenpresentation av makrofager och B-celler (och eventuellt också andra celler). Makrofager i vävnaden ger också den snabba aktiveringen av minnescellerna när samma smittämne dyker upp igen fem år senare."

4

5

6

7

8

Varför ger covid-19 ett sämre antikropssvar?

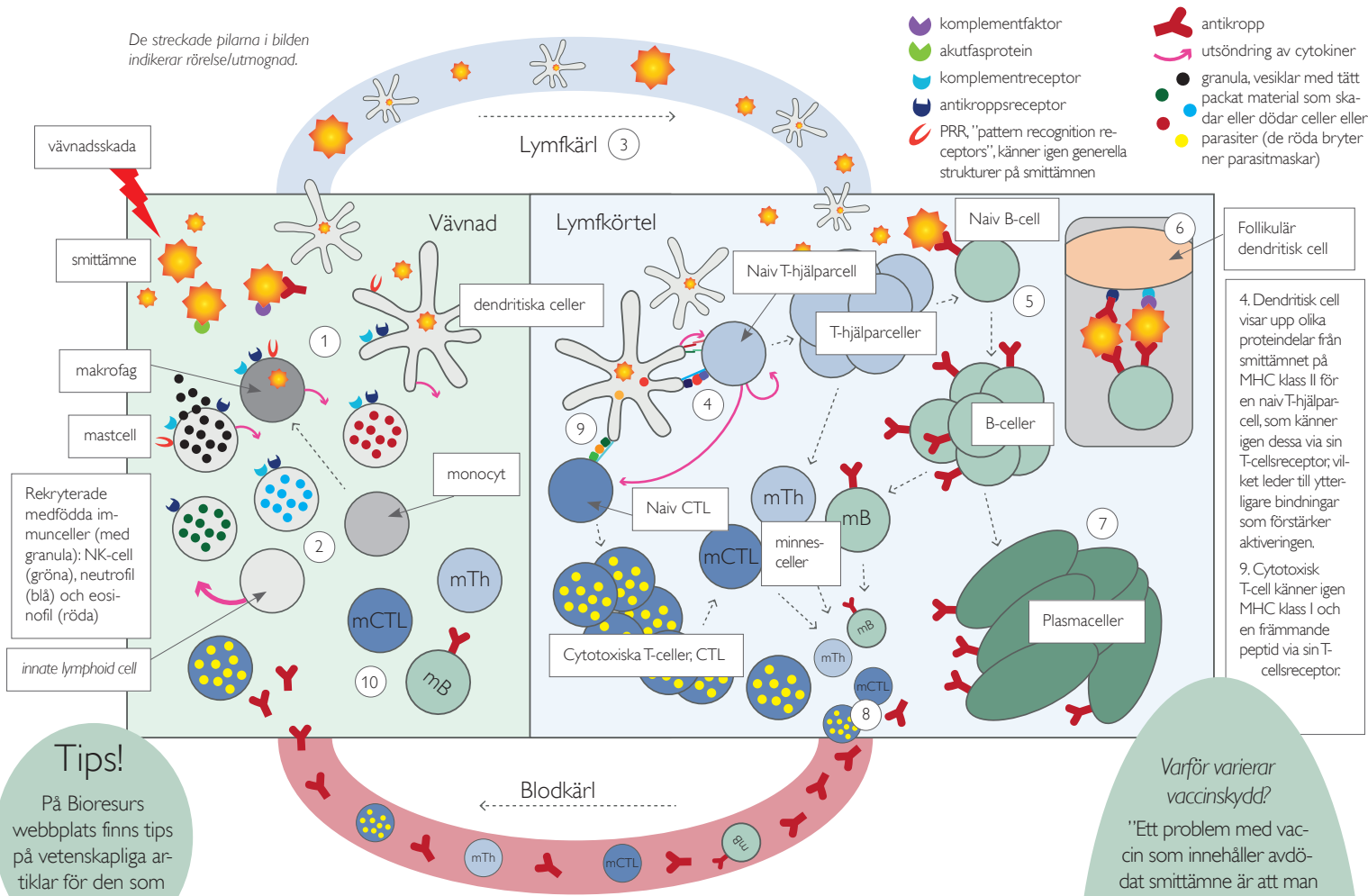
"Frågan är om det verkligen stämmer: Det verkar tyvärr som om flera av de vanligast använda analysmetoderna inte kan fånga upp alla varianter av antikroppar (de binder till andra ytor på smittämnet än de som det testas för) och att metoderna inte är tillräckligt känsliga för väldigt låga antikroppsnivåer. Det mest troliga är trots allt att nästan alla får ett "komplett" immunsvaret med både antikroppar och T-cellsvar, och att vi också skapar ett minne av infektionen. Däremot kan nivån på det adaptiva svaret variera."

9

8

10

De streckade pilarna i bilden indikerar rörelse/utnågad.



Tips!

På Bioresurs webbplats finns tips på vetenskapliga artiklar för den som vill veta mer.

Varför varierar vaccinskydd?

"Ett problem med vacciner som innehåller avdödat smittämne är att man behöver fler doser för att få ett bra antikroppssvar, som med TBE-vaccin. Men det är inte alltid vaccinet ger en skyddande immunitet ändå och det kan bero på individens immunsvaret. Vaccin med "levande" smittämne ger alltid ett bra skydd men kommer med en risk för tillbakamutation och ökad virulens, samt att immundefekta personer alltid löper en risk att bli sjuka av vaccineringen."

cellbildning. Minnes-B-celler processar också smittämnet för presentation för minnes-T-hjälparceller, vilka aktiveras, varpå "rätt" cytokinsvar fås. Om smittämnet är intracellulärt presenteras det på MHC klass I och minnes-cytotoxiska T-celler aktiveras. Minnescell-poolen fylls alltid på vid återinfektion.

Hur starkt minne som bildas mot smittämnet beror på flera, ofta samverkande faktorer, exempelvis initial dos, hur bra primärt B-cellsimmunsvaret som bildades (typ av antikroppar och vilken mängd), och hur känsligt smittämnet är för degrading i den inflammatoriska fasen. Varför vissa "minnen" stannar extra länge är inte helt klarlagt. Men de minnes-T-celler som väljer att "bo" i vävnaden och interagerar med denna verkar ha extra lång förmåga till överlevnad medan de cirkulerande minnes-T-cellerna verkar ha en kortare "livscykel". Kvarstående smittämne tycks inte ha en avgörande roll för någon av minnescellernas överlevnad. Tidigare forskning spekulerade om att minnesceller kräver någon form av överlevnad. Detta koncept byggde på att kroppen på något sätt "sparar" bitar av smittämnet, där specialiserade långlivade medfödda immunceller "visade upp" smittämnet för minnescellerna. Nya rön har dock visat att det troligen är mycket starka "lugnande" signaler från vävnaden som ger minnescellerna deras exceptionellt långa överlevnadsförmåga (törnrosasömn).

Vaccination

Vid vaccination vill man få kroppens medfödda och adaptiva immunsvaret att reagera som vid en infektion utan att riskera att skapa kraftiga sjukdomssymptom. Vaccination ska ge ett minne som skyddar när man stöter på det riktiga smittämnet. Minnets längd beror på:

1. hur och i vilken vävnad vaccinet distribueras. Vanligen har man gett många vaccin intramuskulärt men för att få ett bra skydd mot ett smittämne som normalt kommer in via luftvägarna kan man behöva ge vaccinet på slemhinnor i munnen eller via aerosol. Det pågår idag intensiv forskning för att få ett intramuskulärt minne av vaccinationen att också flytta sig till "rätt" vävnad där smittämnet förväntas dyka upp nästa gång.
2. vaccinformulering, där smittämnet kan vara attenuerat (replikerande men minskad virulens), avdödat (ej replikerande), eller ges som ett subenhetsvaccin, exempelvis S-proteinet från SARS-Cov-2. Vilka adjuvans som blandas med smittämnet påverkar också styrkan på immunsvaret. Adjuvans är ofta syntetiska kopior på mikrobiella strukturer och fungerar som förstärkare och riktare av immunsvaret.
3. hur långlivade (kemiskt stabila) de delar av smittämnet som ges är.