

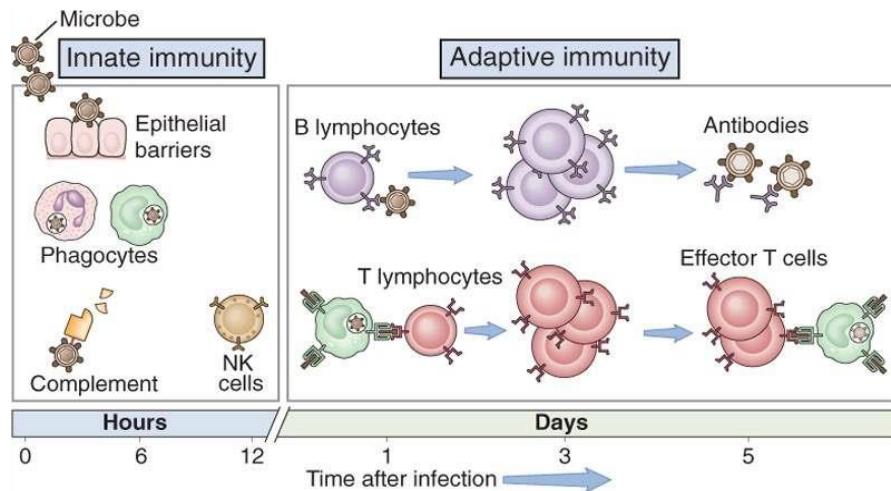
# **Immunologi - Sammanfattning del1**

# Introduktion till immunsystemet

*Immunologi* är läran om immunsystemet och dess reaktion på smittoämnen (patogener) samt när immunsystemet inte fungerar som det ska (t.ex. allergier och autoimmuna sjukdomar). Grundordet kommer från immun (immunitas på latin = skyddad från). Vi behöver skydda oss från allt som inte är kroppseget (förutom gaser i andningsluft och tarminnehåll). *Immunsystemet* är alla de celler, vävnader och molekyler som ger ett immunsvär. Om det kommer in en främmende organism svarar immunsystemet på detta genom att sättas i aktion, det sker ett *immunsvär*. Igenkänningsmekanismer skiljer ”själv” (kroppseget) från ”icke-själv” (ej kroppseget). Effektermekanismer begränsar utspridning av patogen och tar kål på den för att eliminera alla spår. Regleringsmekanismer gör att immunsvaret stängs av om man har blivit av med patogen. Efter immunsvaret bildas minnesceller som gör att man reagerar bättre på en patogen.

## Skillnad mellan passiv och aktiv immunitet

*Immunitet* är en term som beskriver den situation då en organism har tillräckligt med skyddsmekanismer för att undvika sjukdomar och infektioner. En individ som utsätts för en mikrob sätter igång en respons för att få bukt med infektionen och utvecklar resistens mot senare infektioner av samma mikrob. En sådan individ sägs vara immun mot den mikroben, till skillnad från en *naiv individ*, som inte utsatts för mikroben tidigare. Detta kallas för *aktiv immunitet*. Vid passiv immunitet ges en naiv individ celler (lymfocyter) eller molekyler (antikroppar) från andra individer som redan är immuna mot en infektion. Exempel på *passiv immunitet* är då spädbarn skyddas från infektioner genom att få antikroppar från mammans mjölk.



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

## Inneboende och adaptiv immunitet

Vi behöver ett immunförsvar för att skydda oss emot sådant som är främmende för kroppen. Detta inkluderar mikroorganismer (extra- eller intracellulära) och biologiska molekyler (polysackarider och proteiner). Man brukar skilja på två typer av immunitet: inneboende och adaptiv immunitet.

Inneboende immunitet (även kallad naturlig, medfödd immunitet) finns alltid där hos friska individer och reagerar på samma sätt oavsett vad det stöter på.

Fysiska barriärer förhindrar mikrober att komma in i vävnader medan fagocytter och Natural Killer [NK]-celler消除 mikrober som trots barriärer tar sig in. Adaptiv immunitet (även kallad specifik

ذاتی مادرزادی word english : innate

<b>Medfödd</b>	Inborn / Innate	Used for biological traits or natural talents (e.g., <i>medfödd talang</i> ).
<b>Inneboende</b>	Inherent / Built-in	Used for qualities that are a natural part of something (e.g., <i>en inneboende risk</i> ).
<b>Naturlig</b>	Natural	Used when something feels "second nature" or comes easily.

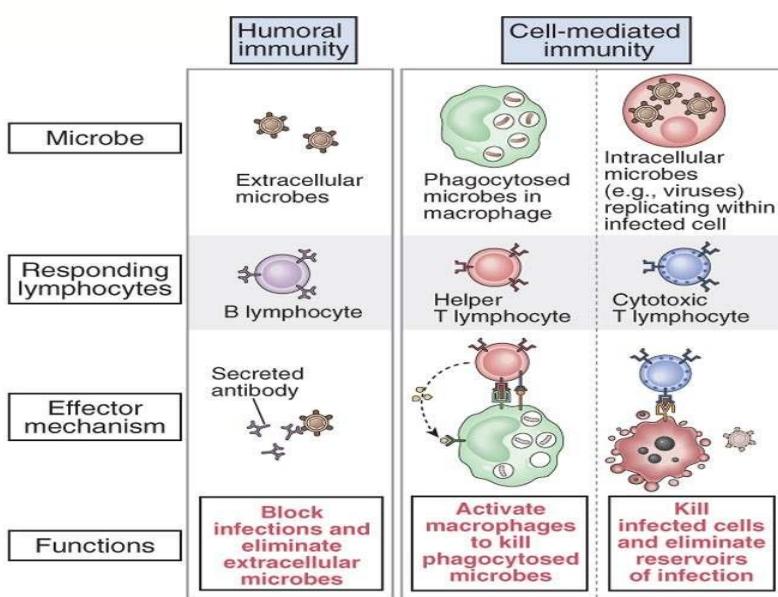
Feature	Innate Immunity	Adaptive (Acquired) Immunity
Response Time	Immediate (Minutes/Hours)	Slow (Days/Weeks)
Specificity	General (Recognizes "germs" broadly)	Highly Specific (Recognizes a specific strain)
Memory	None	Strong (Remembers for next time)
Line of Defense	1st and 2nd Lines	3rd Line
Components	Skin, Mucus, Macrophages	B cells (Antibodies), T cells

eller förvärvad immunitet) består av lymfocyter och deras produkter, antikroppar. Lymfocyterna uttrycker receptorer som specifikt känner igen olika substanser (antigen) som bildas av såväl mikrober som icke-infekterande molekyler.

acquired

forvärvar [förvärvar] LYSSNA ↗ verb  
(att förvärva, förvärvade, har förvärvat, är förvärvd, förvärval)

lyckas skaffa sig  
بِهِ نُصْطَرُونَ



## Humoralt och cellmedierat immunsvaret

Man brukar tala om humoralt och cellmedierat immunsvaret i samband med adaptiv immunitet. Humoral immunitet går ut på att antikroppar (producerade av B-lymfocyter) blockerar infektioner och elimineras extracellulära mikrober. Cellmedierat immunsvaret fungerar istället som försvar mot intracellulära mikrober. Vissa T-

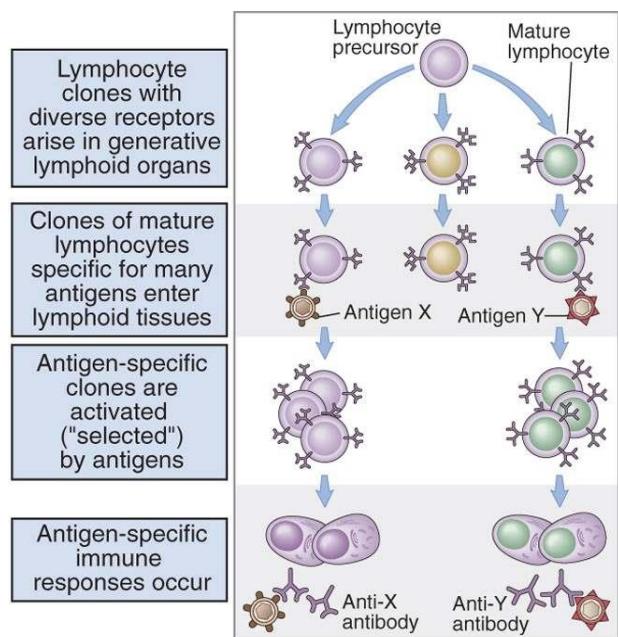
lymfocyter ( $CD4^+$ , T-hjälparceller) aktiverar fagocyter så att de förstör mikrober. Andra T-lymfocyter ( $CD8^+$ , cytotoxiska T-lymfocyter) dödar värdceller som tagit in mikrober. De flesta T-celler känner enbart igen protein antigen medan antikroppar kan känna igen många olika typer av molekyler; proteiner, kolhydrater och lipider.

## Klonal selektion och klonal expansion

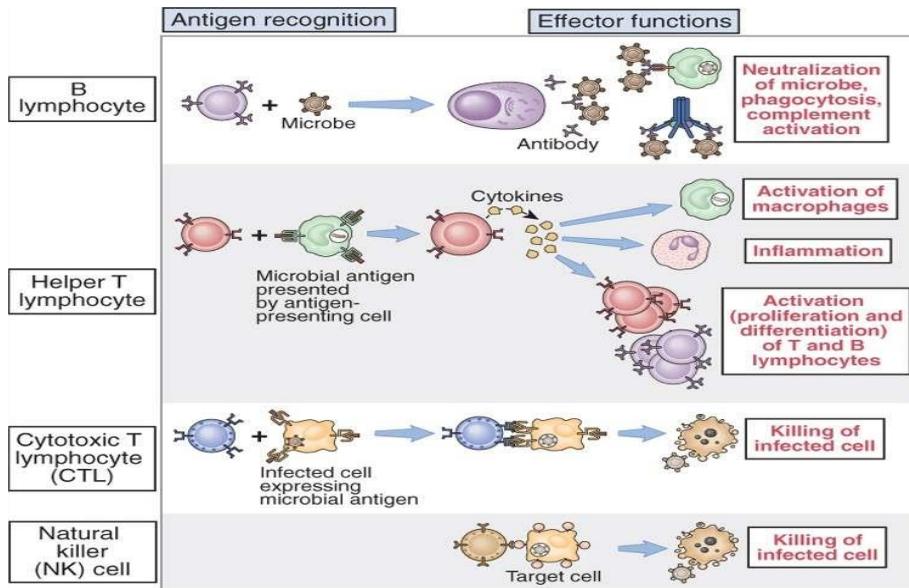
En lymfocyt prekursor ger upphov till flera olika lymfocyter. På ytan bildas antigenreceptorer. Receptorerna finns innan antigenet stöts på. Cellen till vilken antigenet binder bildar antikroppar mot detta antigen. Antikropparna har samma struktur som antigenreceptorerna. *Klonal selektion* innebär att celler med uttryck av specifik antigenreceptor uppkommer slumpvis i förväg och selekteras där antigenet binder. *Klonal expansion* innebär att antalet antigen-specifika lymfocyter ökar för att hålla takt med mikroberna.

### Igenkännings- och effektmekanismer för lymfocyter

recognition



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

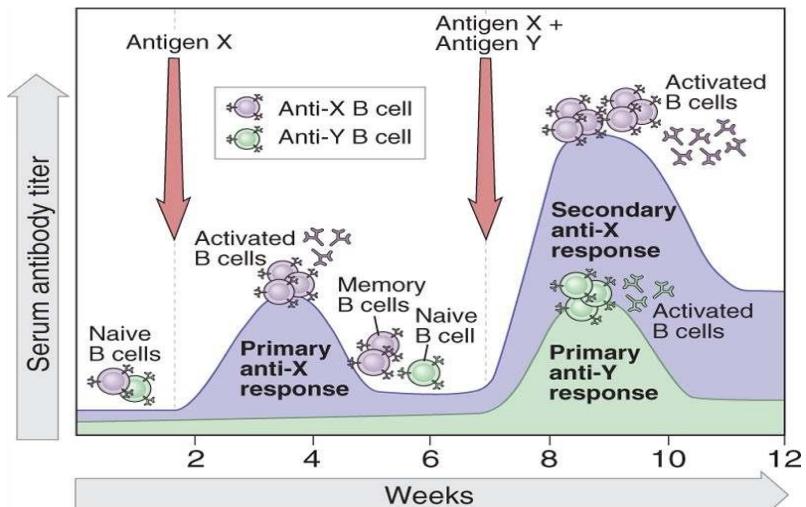


Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

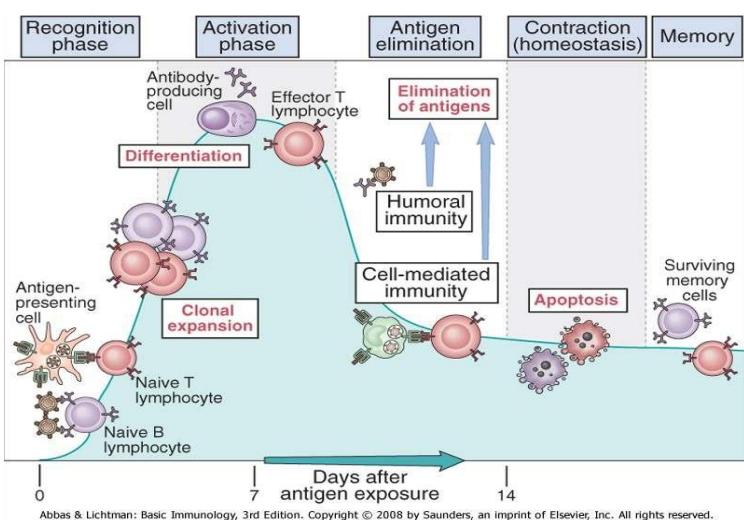
Olika klasser av lymfocyter känner igen olika typer av antigen. B-lymfocyter känner igen lösliga antigen eller sådana som sitter på ytan av celler och utvecklas sedan till antikropps-utsöndrande celler (plasmaceller). T-hjälparceller känner igen antigen på ytan av antigenpresentanterande celler och utsöndrar cytokiner. CTL känner igen antigen på infekterade celler och dödar dessa celler.

## Primär och sekundär immunrespons

Första gången celler utsätts för antigen ger de en *primär immunrespons*. Sådana celler kallas för naiva celler (de är "immunologiskt oerfarna"). *Sekundär immunrespons* är snabbare, större och bättre på att eliminera antigen än första responsen. Vid den sekundära immunresponsen aktiveras **minnesceller**, långlivade celler som inducerats under den primära immunresponsen.



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.  
utveckling i tiden, process | زمان، پروسه



## Det adaptiva immunsvarets föllopp

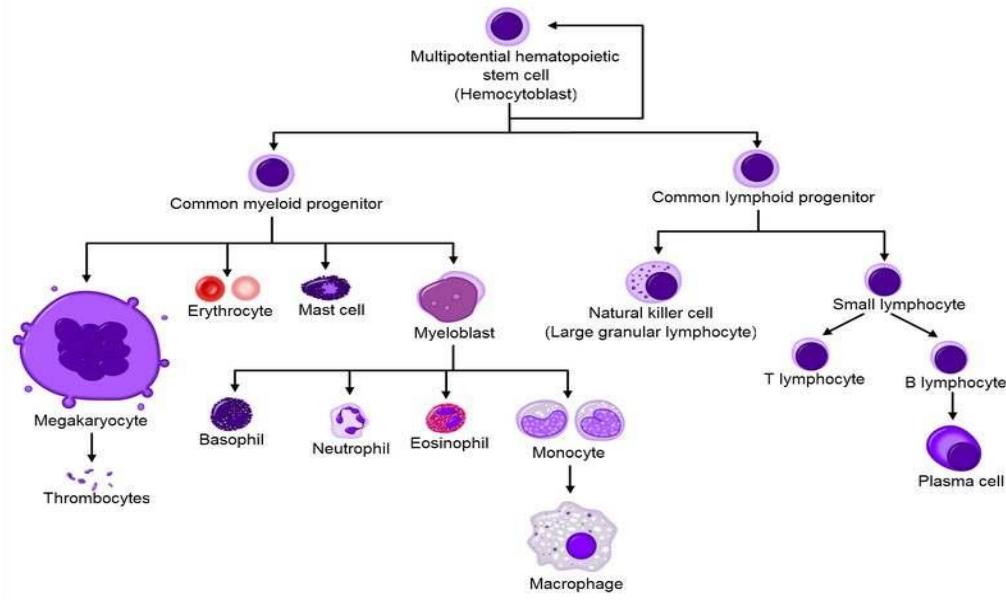
Det adaptiva immunsvaret består av olika faser, där de första tre är igenkännande av antigen, aktivering av lymfocytter och eliminering av antigen. Immunsaret avtar då lymfocytter dör i apoptosis. De antigen-specifika celler som överlever ansvarar för minnet.

Apoptos är det vetenskapliga ordet för programmerad celldöd. Man kan kalla det för cellens eget "självmordsprogram".

blir mindre i styrka, minskar  
کاهش بوقلمون، کم شدن  
stormen avtog under natten  
طوفان شب هنگام رو به کاهش گذشت  
ngt avtar

Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Immunsystemets uppbyggnad



Hematopoies är bildandet av alla cell komponenter i blodet. Dessa bildas från en gemensam stamcell i benmärgen. *Lymfoida* celler (lymfocyter) är hörnstenen i det adaptiva immunsystemet och alla leukocyter som inte är lymfocyter kallas för *myeloida* celler. Erytrocyter

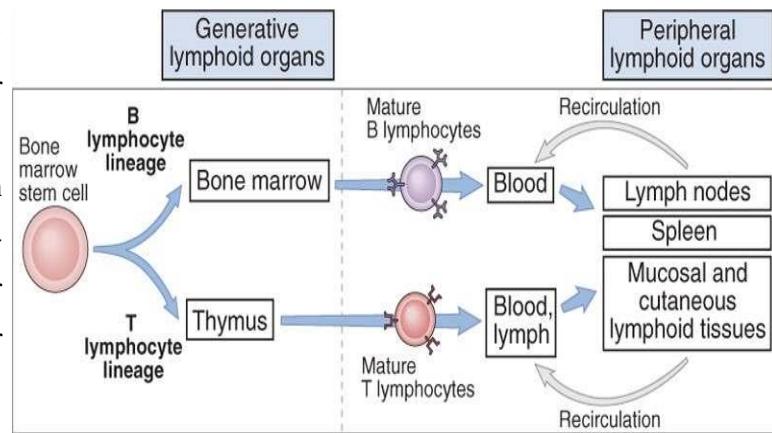
blodkroppar, trombocyter är blodplättar som bidrar till blodets levring, mastceller har ungefär samma funktion som basofiler. Båda utsöndrar inflammatoriska substanser som t.ex. histamin. Utsöndring av histaminer leder till utvidgning av blodkärlen och ökad permeabilitet som ger rodnad, värme och svullnad.

moogen, mycket mogna	1. fullt utvecklad, färdig (att åtas)	2. erfaren, klok; inte ung
	رسنده، ماده	پذيره، ماده
Motsats: omogen		Motsats: omogen

det är en del av eller tillhör en viss grupp

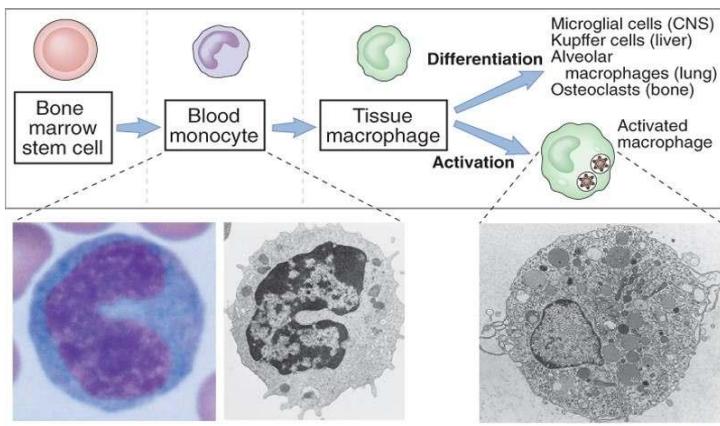
## Immunsystems celler

Celler som hör till immunsystemet är lymfocyter, antigen-presenterande celler och effektorceller som消除 mikrober. Alla *lymfocyt*er bildas från stamceller i benmärgen. Medan B-lymfocyter mognar i benmärgen mognar T-lymfocyter i ett organ som kallas för thymus.

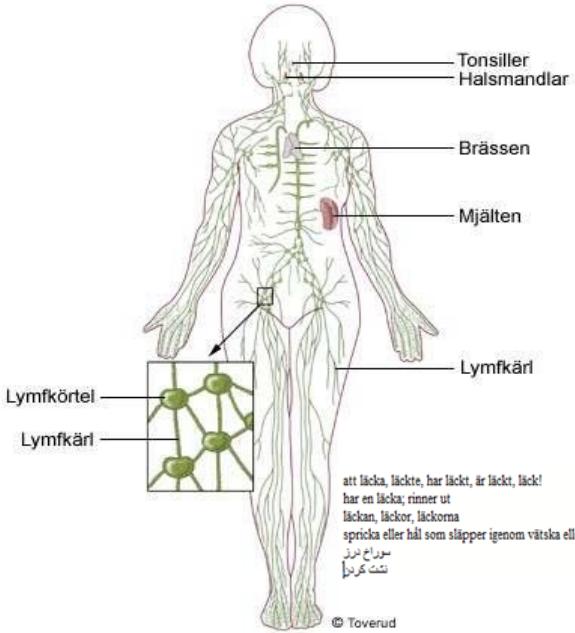


Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Platser där mogna lymfocyter bildas kallas för centrala (primära) lymfoida organ. Mogna lymfocyter ger sig sedan in i de perifera (sekundära) organen där de kan drabba samman med antigen. Antigenpresenterande celler fångar antigen, transporterar de till perifera lymfoida organ och visar upp dem för lymfocyter. Dendritiska celler från det inneboende immunsystemet har denna förmåga. Effektorceller kan vara lymfocyter (plasmaceller, effektor T-hjälparceller och effektor CTL) men även andra leukocyter såsom granulocyter (gran = korn) och makrofager. Dessa leukocyter kan fungera som effektorceller i både inneboende och adaptiva immunsystem.



Det finns tre typer av *granulocyt*: neutrofila, basofila (tycker om basiskt) och eosinofila (tycker om surt). De *neutrofila*, (polymorfonukleära) är vanligast och fungerar som fagocyter då de ”käkar upp” mikroorganismer. Den andra sortens cirkulerande fagocyt kallas för *monocyt*. I vävnader utvecklas monocyter till makrofager.

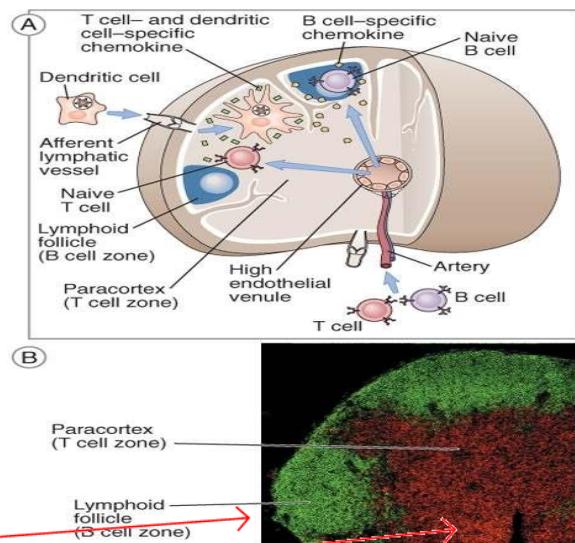


## Immunsystems vävnader och organ

Det lymfatiska systemet är ett system bestående av lymfan, lymfkärlen och ett flertal organ. Lymfssystemet behövs för att kroppen ska kunna försvara sig mot infektioner. Till de lymfatiska organen räknas: lymfkörtlar (alt. lymfknutor), mjälte, thymus och övrig lymfatisk vävnad, t.ex. halsmandlar (alt. tonsiller). Lymfkärlen bär lymfan, en färglös vattnig vätska som läckt ut ur blodet, till vävnaderna och tillbaka till blodkärlen. I lymfan finns celler som hör till immunförsvaret, lymfocyter. Lymfan cirkulerar genom att lymfkärlen pressas samman av kroppens

rörelser, till skillnad från blodet som cirkulerar genom att det pumpas ut i kärlen av hjärtat.

T- och B-lymfocytter tar sig till olika områden i lymfknotor. Lymfocyterna tar sig in via HEV (High Endothelial Venule) och dras till olika områden via kemokinerna som binder selektivt till vardera celltypen. Dendritiska celler tar sig in via lymfkärl och vandrar till T-cellsrika områden. T cell zonen kallas för paracortex medan B cell zonen kallas för lymfoid follikel. De lymfoida folliklarna är färgade grönt och paracortex är färgad rött.

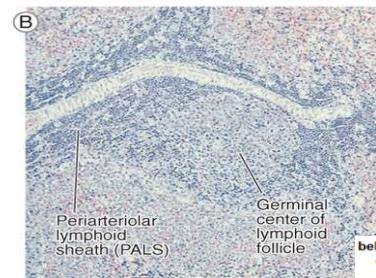
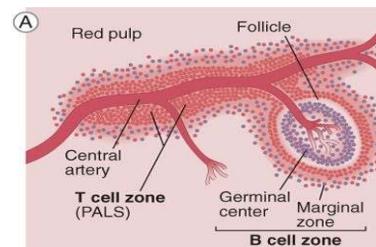


en färgad + substantiv  
ett färgat + substantiv  
den/det/de färgade + substantiv

en follikel, folliklar  
liten sæk- eller blåsformig  
bildning i vävnad

Lymfoida folliklar finns även i mjälte och MALT. Mjälten består av två typer av lymfoid vävnad, den vita och röda pulpan. T cell zonen består av periarteriella lymfsidor (PALS). Centralarterna förgrenar sig ut i lymffolliklarna. PALS och lymffolliklarna bildar tillsammans den vita pulpan. Mellan röd och vit pulpa syns en marginalzon.

**MALT** (mucosa /slemhinneassocierad lymfvävnad) är ett diffust system med små koncentrationer lymfoid vävnad som hittas i olika delar av kroppen såsom ögon, hud, lungor och mag-tarmkanal. MALT spelar en roll för slemhinnornas immunitet och två av dess komponenter är BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) och GALT (gut-associated lymphoid tissue). Peyers plack är en komponent av GALT som man hittar i tunntarmen. MALT bebos av lymfocyter och makrofager och tarm-MALT bebos även av M celler som tar antigen från lumen och överför det till lymfoid vävnad.



منتصب شدن، التشعب كردن، شائخة شاذة شدن

delas i grenar

bebor [bebɔ:r] LYSSNA ± verb  
(at bebo, beboende, har bebott, ar bebodd, bebol)  
— bor i eller på, befolk  
— سکونت کردن، سکونت داشتن

Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

## Inneboende immunitet

	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes ("molecular patterns")  Different microbes Identical mannose receptors	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens  Different microbes Distinct antibody molecules
Receptors	Encoded in germline; limited diversity  Toll-like receptor N-formyl methionyl receptor mannose receptor	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity  TCR Ig
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of self and nonself	Yes; host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

De centrala funktionerna när man talar om inneboende immunitet är fagocytos, lysering, opsonisering ("göra aptitligt för makrofager") och produktion av cytokiner. Den igenkända strukturen i det inneboende systemet kallas för **PAMP** (Pathogen Associated Molecular Pattern). Igenkänningsmekanismen är **PRR** (Pattern Recognition Receptor). Receptorerna uttrycks inte klonalt och receptordiversiteten är begränsad.

De anatomiska barriärerna är huden och

**mucosa** (de utgör fysiskt hinder från att mikroorganismer ska ta sig in i kroppen). De fysiologiska barriärerna är lösliga ämnen som produceras av de anatomiska barriärerna, t.ex. **lysozym** som är ett bakteriedödande ämne. **Mjölkpsyra** som kan bildas i glykolyesen vid frånvaro av syre hämmar bakterietillväxten tack vare att den sänker pH i den miljön där bakterien växer. Magsäcken fungerar som ett "automatiskt skydd mot bakterier" tack vare att pH i magsäcken är låg (pH 1-2). Magsäcken producerar även mukus (slem) i kombination med flimmerhår och detta hämmar bakterietillväxten.

Mjölkpsyra (laktat) förknippar vi ofta med trötthet och trötta muskler, men inom immunförsvaret och kroppens barriärer (som slemhinnorna) spelar den en helt annan, livsviktig roll.

1. Det kemiska försvaret (Surt pH). Mjölkpsyra är en syra. När den utsöndras på slemhinnor eller på huden sänker den pH-värdet (det blir surt). De flesta skadliga bakterier (patogener) hatar sur miljöer. De vill ha ett neutralt pH för att kunna föroka sig.

2. Slemhinnornas skyddsvakter

I vissa delar av kroppen, till exempel i underlivet hos kvinnor, finns det "snälla" bakterier (Laktobaciller).

Dessa bakterier producerar mjölkpsyra som en biprodukt.

Detta håller pH-värdet lågt (runt 4,5), vilket är en av kroppens mest effektiva barriärer mot infektioner.

Den igenkända strukturen i det inneboende systemet kallas för PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern).

Igenkänningsmekanismen är PRR (Pattern Recognition Receptor).

Sammanfattningsvis: PRR är "ögat" som ser, och PAMP är "tecknet" det letar efter.

### 1. PAMP (Målet)

PAMP är de "fingeravtryck" eller mönster som är gemensamma för stora grupper av mikrober (bakterier, virus, svampar).

Pathogen Associated: Det finns bara hos smittämnen, inte hos dina egna celler.

Molecular Pattern: Det är ett kemiskt mönster, till exempel en bit av en bakteries cellvägg.

Viktig poäng: Eftersom dessa strukturer är livsviktiga för bakterien kan den inte bara mutera bort dem. Det är därför de är så bra mål.

### 2. PRR (Verktyget)

PRR är de "scanners" eller receptorer som sitter på dina immunceller (som makrofager).

Pattern Recognition: De letar inte efter en specifik individ (som "Bakterie-Sven"), utan efter det generella mönstret ("Bakterie-typen").

Receptor: Det är själva mottagaren som sitter fast i cellens membran och väntar på att få träff.

Hur de jobbar ihop:

Tänk på det som en standardiserad streckkodsläsare:

PAMP är **streckkoden** som finns tryckt på alla mjölkpaket (bakterier) i hela världen.

PRR är **streckkodsläsaren** i kassan.

Vaktmästaren (immuncellen) behöver inte veta exakt vilket märke mjölken har. När läsaren (PRR) piper för streckkoden (PAMP), så vet cellen direkt: "Det här är något främmande som ska bort!"

Skillnaden mot det du läste förut:

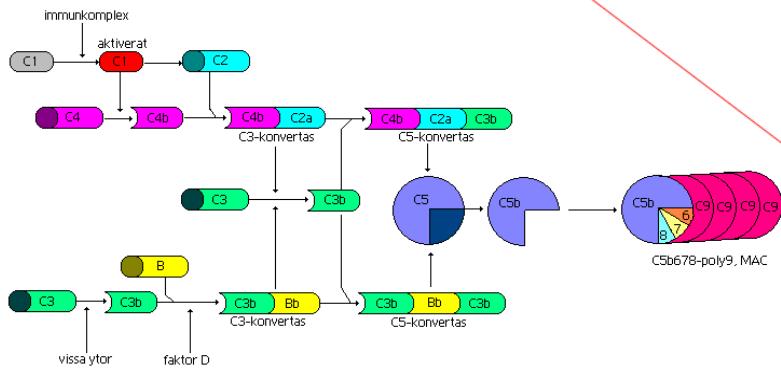
Specifika systemet: Använder unika, slumpmässiga nycklar för varje fiende (Hög diversitet).

Inneboende systemet (detta): Använder färdiga standard-scanners (PRR) för att hitta universella mönster (PAMP). Det går mycket snabbare, men är mindre precist (Begränsad diversitet).

hemmer , att hemma, hemmade, har hemmat, är hemmad, hemma!  
ngn/ngt hemmar ngn/ngt  
utgör hinder för  
مانع شدت، سد کردن  
stoppar  
چلوگری کردن  
Vi måste hämma blodflödet ur såret!  
بابد چلوی خونریزی زخم را بگیرید

hemmar, stoppar, utgör hinder för

## KLASSISK VÄG



Feber som höjer kroppstemperaturen hämmar bakterietillväxten och "effektiviseras" immunförsvaret till att jobba snabbare.

## Komplementkaskaden (The Complement system)

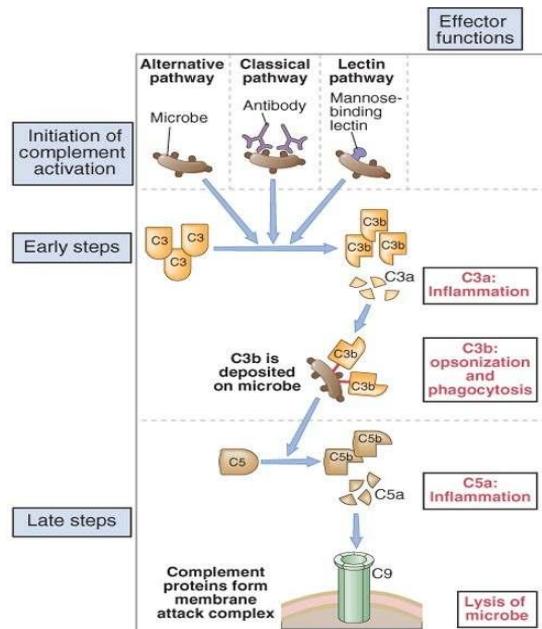
Man kan säga att komplementkaskaden är ett system av proteiner som hjälper till med att försvara oss mot mikroorganismer. Man brukar dela in komplementkaskaden i 3 olika delar: den klassiska vägen, MB-lectin vägen och den alternativa vägen. Den klassiska vägen (som upptäcktes först) aktiveras av att antikroppar binder till patogenets (mikrobens) antigen. MB-lectin vägen aktiveras av att ett plasma protein som man brukar benämna "Mannose bindande lectin" binder mannos på patogenets yta. Den alternativa vägen

aktiveras genom att vissa komplementära proteiner binder till mikrobens yta.

Klassiska vägen börjar med att immunkomplexet (antigen + antikropp) aktiverar C1. C1 spjälkar sedan C4 i ett större fragment (C4b) och ett mindre fragment löst i plasma (C4a). C1 och C4b spjälkar sedan C2 i två fragment, ett som binder till C4b. Komplexet C4bC2a kallas för *C3 konvertas*. C3-konvertas är den centrala punkten för alla 3 vägar som immunförsvaret kan ta. Den verkar på faktor C3 och spjälkar denna i två fragment, C3a och C3b. C3b binder till C4bC2a och det bildade komplexet kallas C5-konvertas. C5 spjälkas också i två delar, C5a och C5b. C5b binder till C6-C8 och till detta binder flera C9-molekyler så att ett lytiskt MAC (membrane attack complex) bildas. C3a samt C5a bidrar med inflammation och rekryterar fagocyter till den inflammerade platsen. C3b bidrar med opsonisering, dvs. gör det lättare för fagocyter att "käka upp mikroorganismen".

## Makrofager

Makrofager är relativt långlivade och bildas från monocyter när dessa rör sig ut i vävnader. Man brukar benämna makrofager som "storätare" och ordet kommer just därifrån. Fagocytos kallar man processen då makrofagen "äter upp" mikroorganismen. Makrofager fyller upp följande viktiga funktioner: *receptormodifierad fagocytos*, *antigenpresentation* och *cytokin produktion*.

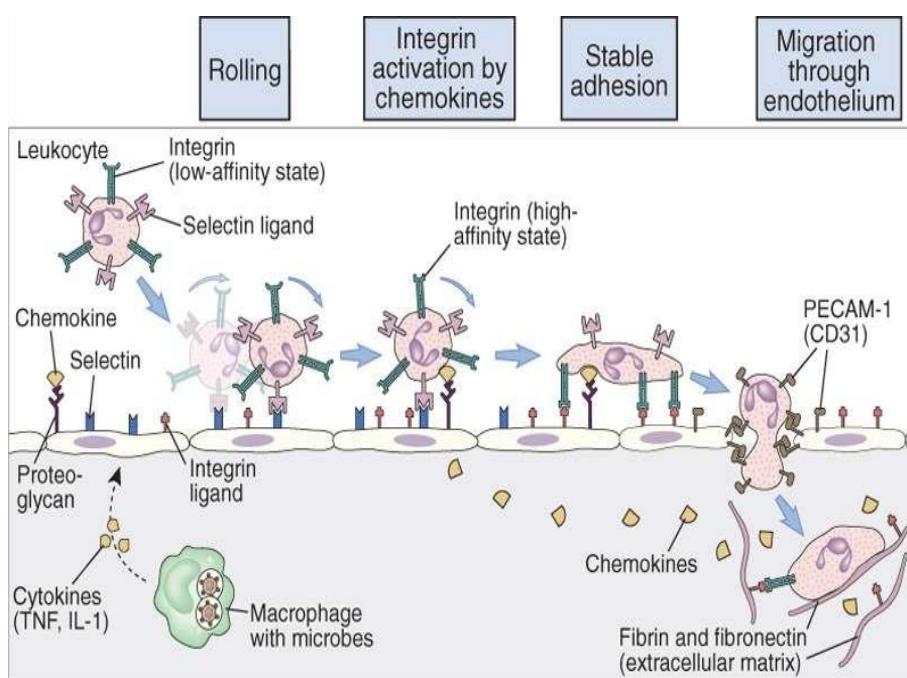


Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Receptormodifierad fagocytos innehåller att C3b (som beskrivits ovan) t.ex. binder till mikroorganismen och medförs fagocytos. Några vanliga cytokiner (signalsubstanser) är TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 samt IL-12.

## Inflammation

Syftet med inflammation är att effektivt eliminera inkräktande mikroorganismer genom att rekrytera celler från (i första hand) det inneboende försvaret. Lokal inflammation bidrar med att förhindra att mikroorganismer sprids. Om infektionen inte kan kontrolleras så kan DC (dendritiska celler) vandra iväg till lymfnoder (T-cellsaktivering). Kordinaltecken på inflammation: Dolor – Smärta, Rubor – rodnad, Calor – värme, Tumor – Svullnad. Mikroorganismer triggar makrofager till utsöndring av cytokiner, vilket leder till kärlutvidgning och ökad kärväggspermeabilitet så att inflammatoriska celler (neutrofiler m.fl.) kan komma in i vävnad.



### Hur tar sig cellerna i immunsystemet till infektionsplatsen?

Med hjälp av cytokiner som bildas från makrofager kan integrin ligander, selectiner och kemokiner bildas på cellerna. När en leukocyt ska ta sig till en infektionsplats så använder den sig av sina selektin ligander som sitter på utsidan. Integrin kan interagera med integrin ligander på endotelcellerna och därmed skapa en stabil adhesion. Med hjälp av

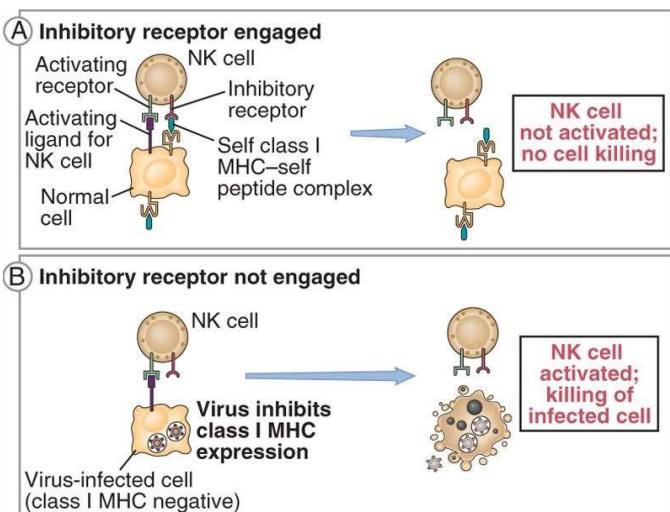
adhesionsmolekylen PECAM (CD31) kan leukocyten tränga igenom membranet.

## Adhesionsmolekyler och interferoner

**Adhesionsmolekyler** är glykoproteiner som sitter på ytan av celler men också mikroorganismer. Dessa styr adhesionsprocesser, d.v.s. cellernas förmåga att fästa på något. Adhesionsmolekyler bidrar till stor del med förflyttningen av t.ex. blodceller att ta sig till infektionsplatser. Adhesionsmolekyler delas in i tre grupper: selektiner (binder kolhydrater), integriner (binder till celladhesionsmolekyler) och Ig-familjen (ligand för integriner). PECAM (CD31) hör till Ig-familjen (se handouts föreläsning 3 sida 5). **Interferoner** är cytokiner och en av de vanligaste är IFN- $\gamma$  som utsöndras av NK-cell och T-lymfocyter vid påträffande av antigen. Dess roll är att aktivera makrofager och produktionen av MHC klass I molekyler ökar. Andra interferoner är IFN- $\alpha$  och IFN- $\beta$ . Dessa två skyddar celler som inte

blivit infekterade av virus genom att öka uttrycket av vissa enzymer som interfererar med virusets replikationscykel och de aktiverar NK-celler till att döda virusinfekterade celler.

### Konkurrens mellan hämmande och aktiverande receptorer



	Ig $\alpha$	TCR
	Ig $\beta$	CD3
		$\zeta$
	Signal transduction	Signal transduction
Forms of antigens recognized	Macromolecules (proteins, polysaccharides, lipids, nucleic acids), small chemicals Conformational and linear epitopes	Peptides displayed by MHC molecules on APCs Linear epitopes
Diversity	Each clone has a unique specificity; potential for $>10^9$ distinct specificities	Each clone has a unique specificity; potential for $>10^{11}$ distinct specificities
Antigen recognition is mediated by:	Variable (V) regions of heavy and light chains of membrane Ig	Variable (V) regions of $\alpha$ and $\beta$ chains
Signaling functions are mediated by:	Proteins (Ig $\alpha$ and Ig $\beta$ ) associated with membrane Ig	Proteins (CD3 and $\zeta$ ) associated with TCR
Effector functions are mediated by:	Constant (C) regions of secreted Ig	TCR does not perform effector functions

Normala celler uttrycker ”själv” MHC klass I-peptid komplex som känns igen av inhibitoriska receptorer. På så sätt förhindras NK-celler från att attackera normala celler. NK-celler aktiveras av infekterade celler som saknar ”själv” MHC klass I-peptid komplex och bara har aktiverande ligand som den aktiverande receptorn kan binda till. Då NK-celler aktiveras dödas infekterade celler.

## Antigenreceptorer: antikroppar och TCR

### Grundläggande begrepp

*Antigen* är en sammansättning av orden antibody generator och definieras som ett kroppsfrämmande ämne som framkallar en reaktion hos det adaptiva immunsystemet. Lymfocyternas antigenreceptorer känner igen antigen. B-cellsreceptorer känner igen proteiner, polysackarider, lipider och nukleinsyror medan T-lymfocyter enbart känner igen

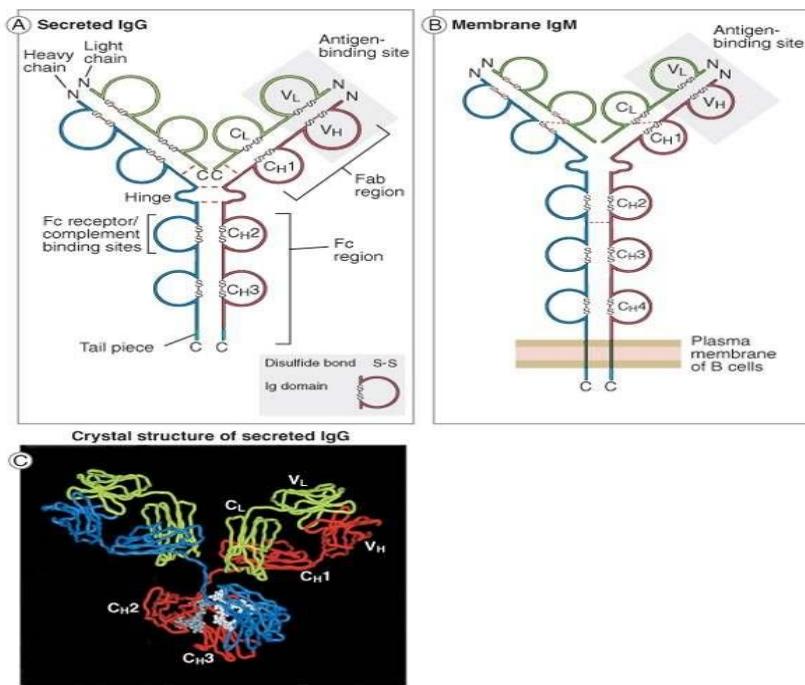
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved. små molekyler, peptider. B-cellsreceptor sitter på ytan av B-cellen, först när de lossnar från ytan blir de antikroppar (immunoglobuliner). *Antigenicitet* innebär att ett ämne har förmåga att binda till antigenreceptor medan *immunogenicitet* innebär att ett ämne har förmågan att ge upphov till ett immunsvaret. *Epitop* är bindningsstället på antigenet, dvs. det ställe på antigenet som en antikropp binder till. Det kan finnas många epitoper på ett och samma protein.

Antikroppar binder till epitoper på ytan av antigen (tredimensionell struktur) medan T-cellsreceptorer binder till komplex av en MHC-molekyl och en epitop peptid. T-cellsepitoper är ofta gömda inuti proteinantigen. Antigenet måste brytas ner till peptidfragment som binder till en MHC-molekyl.

## Antikropparnas uppbyggnad och funktion

Antikroppar består av två stycken längre (tyngre) och två stycken kortare (lättare)

polypeptidkedjor. Varje lätt kedja är bunden till en tung kedja och två tunga kedjor är bundna till varandra med disulfid- bryggor. En lätt kedja har en V (variabel) domän och en C



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

(konstant) domän och en tung kedja har en V domän och tre eller fyra C domäner. Varje domän antar en tredimensionell form som kallas för immunoglobulin (Ig) domän. Varje antikropp har två antigenbindande ytor. Dessa utgörs av en V domän på en tung kedja och en V domän på en lätt kedja. Fragmentet som innehåller en lätt kedja bunden till V-domänen och första C-domänen i tunga kedjan kallas för Fab (fragment antigen bindning). Återstoden av C-domänerna ger Fc (fragment crystalline)

regionen. Den kallas så för att den har en förmåga att kristallisera i lösning.

Isotype of antibody	Subtypes	H chain	Serum concentr. (mg/mL)	Serum half-life (days)	Secreted form	Functions
IgA	IgA1,2	$\alpha$ (1 or 2)	3.5	6	Monomer, dimer, trimer 	Mucosal immunity
IgD	None	$\delta$	Trace		None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None	$\epsilon$	0.05	2	Monomer 	Mast cell activation (immediate hypersensitivity) Defense against helminthic parasites
IgG	IgG1-4	$\gamma$ (1,2,3 or 4)	13.5	23	Monomer 	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None	$\mu$	1.5	5	Pentamer 	Naive B cell antigen receptor, complement activation

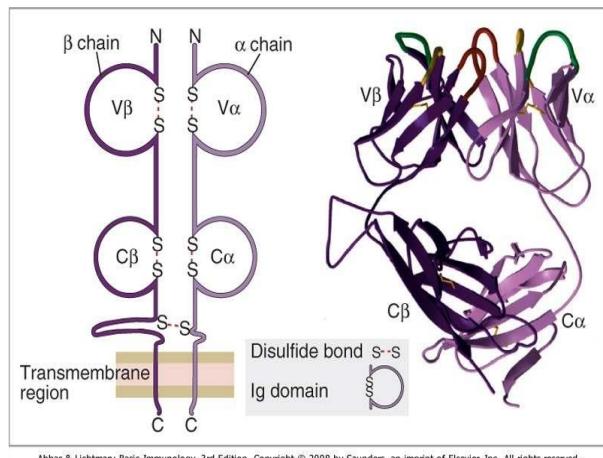
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Det finns två typer av lätta kedjor,  $\kappa$  och  $\lambda$  och det finns fem typer av tunga kedjor,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , och  $\alpha$ . Varje typ av lätt kedja kan ingå i komplex med vilken typ av tung kedja som helst. Antikroppar som innehåller olika typer av tunga kedjor sägs tillhöra

olika *isotyper*, eller klasser. Dessa namnges efter deras tunga kedjor. Varje isotyp har olika fysiska och biologiska egenskaper.

## T-cellsreceptorers uppbyggnad och funktion

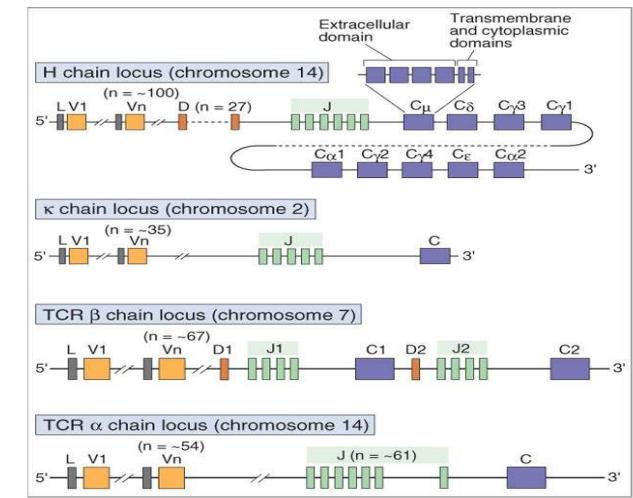
T-cellsreceptorn är en membranbunden heterodimer bestående av en  $\alpha$  kedja och en  $\beta$  kedja. Varje kedja innehåller en variabel domän och en konstant domän. V och C domänerna är homologa med immunoglobulin domänerna. I varje V domän finns tre hypervariabla regioner, CDR precis som i antikroppar. CDR3 är den mest variabla och därför mest lämpad att binda antigenet. Den tredimensionella strukturen av TCR är väldigt lik Fab regionen i en antikropp. Till skillnad från antikroppar sitter båda TCR-kedjorna i plasmamembranet och TCR har inte effektorfunktioner (likt utsöndrade antikroppar). TCR kan inte heller byta klass, isotyp, eller genomgå affinitetsmognad (ökning av affiniteten under den sekundära immunresponsen).



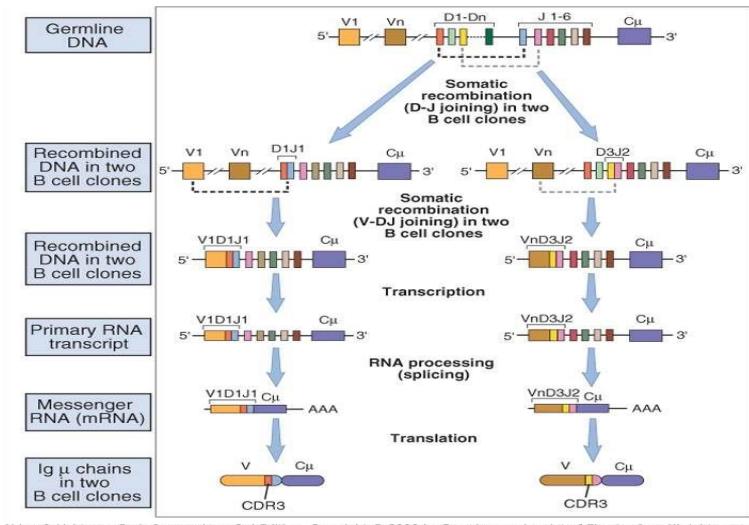
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

*Affinitet* kallas den styrka med vilken en antigenbindande yta på en antikropp binder till en epitop. Affinitet uttrycks ofta som dissociationskonstanten ( $K_d$ ), denna definieras som den molära koncentration antigen som behövs för att hälften av antikropparna i en lösning ska vara upptagna; ju lägre  $K_d$  desto högre affinitet. IgG, IgD och IgE har två antigenbindande ytor. IgA är en dimer och har därför fyra antigenbindande ytor och IgM är en pentamer med 10 antigenbindande ytor. Därför kan varje antikropp binda 2 till 10 epitoper så länge de sitter nära varandra. Om antikroppen binder antigenet till enbart en yta är interaktionen monovalent, om den binder till två ytor är den bivalent och om den binder till tio ytor är den polyvalent (se handout sid. 6). Den totala bindningsstyrkan är större än affiniteten hos en enskild antigen-antikropp bindning och kallas för *aviditet*.

## Bildning av antigenreceptorer



Stamceller i benmärgen och lymfoida stamceller innehåller Ig och TCR gener. På kromosom 14 finns H chain locus (plats där gen för tung kedja sitter) och TCR  $\alpha$  chain locus. På kromosom 2 respektive 7 finns  $\kappa$  chain locus och TCR  $\beta$  chain locus. Varje locus innehåller flera gensegment för de variabla domänerna. Mellan V och C finns gensegment som kallas för J (joining) och D (diversity).



När en lymfoid stamcell ska utvecklas till en B-lymfocyt sker rekombination mellan ett Ig  $V_h$  gen segment och ett D respektive J segment. B-cellens med den rekombinerade V-D-J transkriberas, det primära RNAt splitsas och sedan sker translation. Produkten är en tung kedja av typen  $\mu$ . En liknande sekvens av DNA rekombination och RNA splitsning leder till produktion av en lätt kedja och en  $\alpha$ - samt  $\beta$ .

	Immunoglobulin	T cell receptor		
	Heavy chain	$\kappa$	$\alpha$	$\beta$
Number of V gene segments	~100	35	54	67
Number of diversity (D) gene segments	27	0	0	2
Number of joining (J) gene segments	6	5	61	4

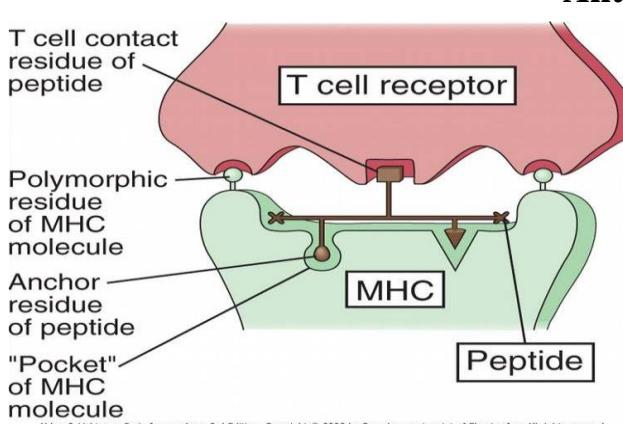
Mechanism	
Combinatorial diversity:	<p>Ig: <math>\sim 10^6</math>      TCR: <math>\sim 3 \times 10^6</math></p>
Number of possible V-(D)-J combinations	
Junctional diversity:	<p>Total potential repertoire with junctional diversity</p> <p>Ig: <math>\sim 10^{11}</math>      TCR: <math>\sim 10^{16}</math></p>

Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Olikheter hos immunoglobuliner och T-cellsreceptorer beror av att den slumpmässiga kombinationen av V, D och J fragment och av att man tar bort eller lägger till nukleotider i förbindelsen mellan fragmenten. Dessa mekanismer bidrar till den potentiella storleken av B- och T-cellsrepertoarerna. Olikheten höjs också av att olika typer av tunga kedjor kan kombineras med olika typer av lätt kedjor. Trots att antalet B- och T-celler som kan uttryckas är hög uppskattas en individ ha endast  $10^7$  B-cellskloner och T-celler med olika receptorer.

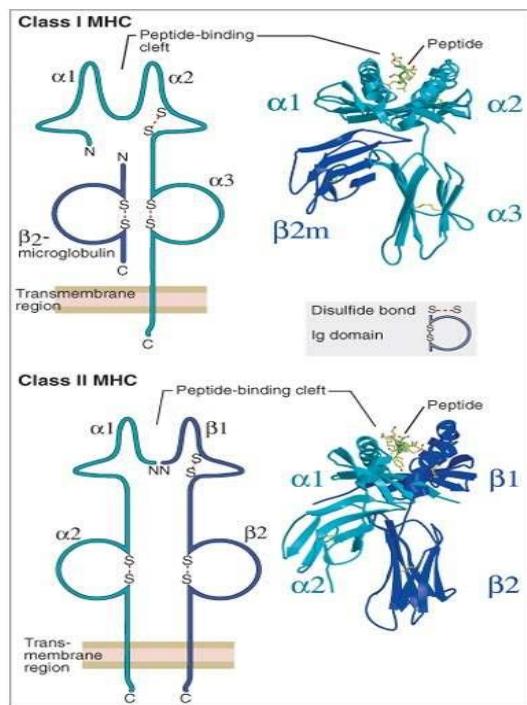
## Antigenpresentation: MHC

För att en T-cell ska kunna bli aktiv, differentiera och utföra sitt jobb krävs interaktion med *Major histocompatibility complex* molekyl även kallad för MHC. MHC molekyler sitter på alla kroppens celler (dock ej MHC-klass II) men det är främst MHC som sitter på dendritiska celler som interagerar med TCR receptorer på T-celler och aktiverar dessa T-celler till att dela sig. Ett tertiärt komplex består av en TCR bunden till en MHC molekyl som har en peptid på ytan.



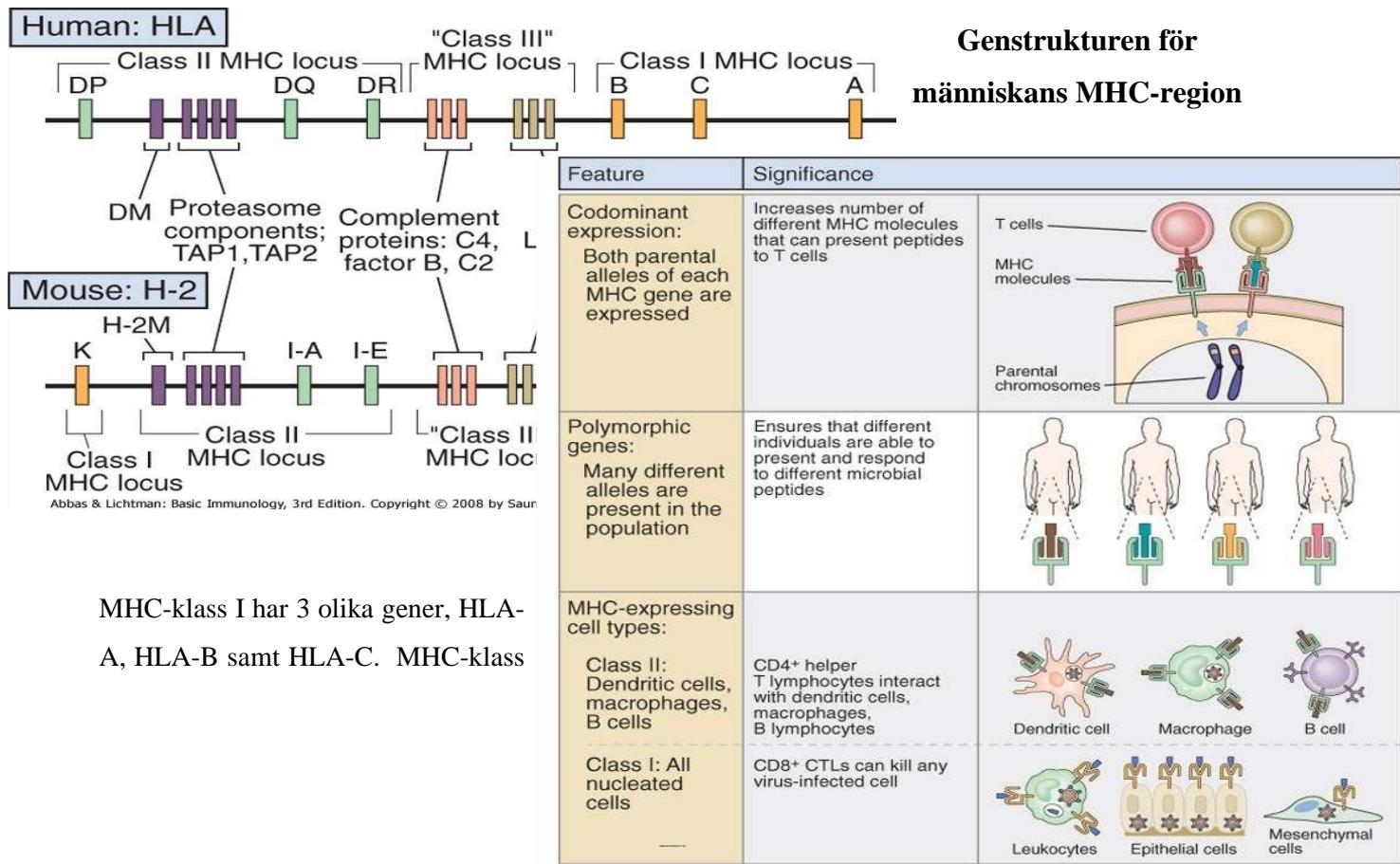
## Strukturen på MHC molekyler

MHC molekyler brukar man säga tillhör Ig-superfamiljen. De indelas i två klasser: MHC-klass I och MHC-klass II. MHC klass I molekylen består av en  $\alpha$ -kedja som är sammanfogad med ett protein som kallas för  $\beta$ 2-microglobulin som sitter direkt under  $\alpha$ -kedjan. Det är mellan aminterminalerna  $\alpha$ 1 samt  $\alpha$ 2 som en peptid på storleken mellan 8-11 aminosyror kan få plats och bli presenterad för en T-cell.



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

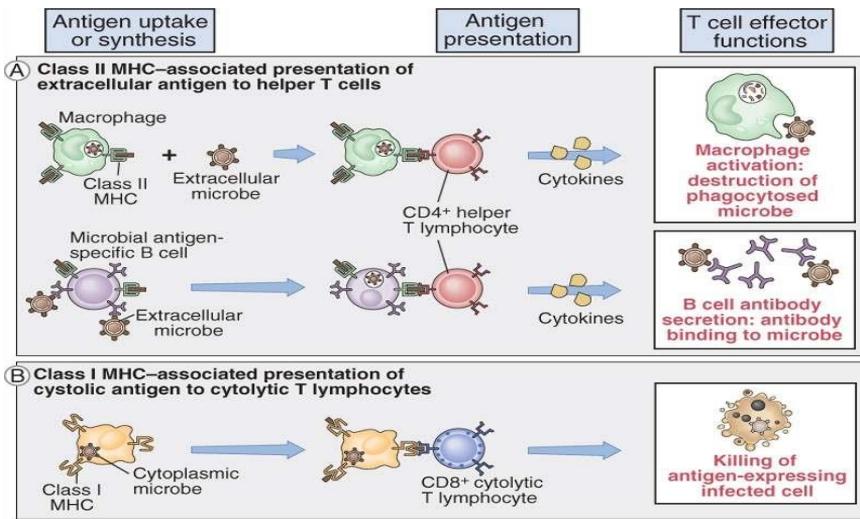
Det finns även en domän som kallas för  $\alpha$ 3 och här kommer T-cellens co-receptor CD8 att binda in. CD8<sup>+</sup> CTL binder till MHC klass I. MHC klass II molekyler har två stora kedjor som man kallar för  $\alpha$  samt  $\beta$ -kedjan. På aminoterminalerna  $\alpha$ 1 samt  $\beta$ 1 kan peptider sitta som har storleken mellan 10-30 aminosyror, alltså större peptider än klass I molekyler. Domänen  $\beta$ 2 kan binda in co-receptorn CD4. Detta medför att enbart CD4<sup>+</sup> T-celler kan binda in till MHC klass II.



MHC-klass I har 3 olika gener, HLA-A, HLA-B samt HLA-C. MHC-klass

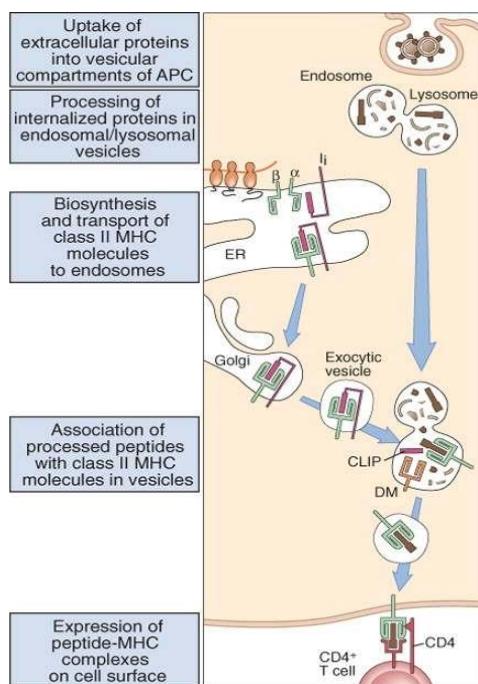
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

II har 3 par gener., HLA-DPA/B1, HLA-DQA/B1, HLA-DRA/B1. Det finns många varianter av samma gen hos mänskliga. Detta kallas för *polymorfism*. *Polygeni* innebär istället att det finns flera gener med samma funktion (t.ex. HLA-DQ, HLA-DR mm). HLA-alleler är även co-dominanta. Detta innebär att allelerna man ärver från båda föräldrarna uttrycks i lika hög grad. Jämför med allelisk exklusion för antigenreceptorernas gener. Allelisk exklusion innebär att den paternella allelen inte får uttryckas om den maternella uttrycks. Eftersom det finns tre gener för MHC klass I och varje person ärver tre gener från vardera förälder så kan varje cell uttrycka sex olika MHC klass I molekyler. När det gäller MHC klass II molekyler så ärver varje individ ett par av HLA-DP gener (kallas DPA1 och DPB1), ett par av HLA-DQ gener (kallas DQA1 och DQB1), en HLA-DR $\alpha$  gen (DRA1) och en eller två HLA-DR $\beta$  gener. Varje individ kan få 12-20 olika former av MHC klass II.



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Främst B-lymfocyter och makrofager tar hand om extracellulära mikrober och presenterar antigenet genom MHC-klass II molekyler. MHC klass II har i sin tur CD4 domäner som T hjälpar celler med sina CD4 receptorer kan känna igen. Detta i sin tur medför aktivering av T-hjälpar cellerna som kan stimulera B-celler att bilda antikroppar mot mikroorganismen. Men detta försvar är helt värdelöst när man pratar om virusangrepp och andra intracellulära mikroorganismer. Till detta behövs MHC-klass I molekylen som med sin CD8 domän kan binda CD8 receptorer och därmed trigga aktivering av cytotoxiska celler som kan sedan angripa virusinfekterade celler.



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

## Intracellulära och extracellulära mikroorganismer

Främst B-lymfocyter och makrofager tar hand om extracellulära mikrober och presenterar antigenet genom MHC-klass II molekyler. MHC klass II har i sin tur CD4 domäner som T hjälpar celler med sina CD4 receptorer kan känna igen. Detta i sin tur medför aktivering av T-hjälpar cellerna som kan stimulera B-celler att bilda antikroppar mot mikroorganismen.

## Vägarna för antigenpresentation

### Klass II MHC vägen

Först kommer mikroben att fagocyteras eller pinocyteras (icke specifik endocytos, dvs. receptorberoende) av antigenpresenterande celler. Sedan kommer mikroben att hamna i vesiklar "säckar" inuti antigenpresenterande cellen. Dessa "säckar" kallas även för

endosomer och slås ihop med lysosomer. Sedan kommer proteiner från mikroorganismen att brytas ner av speciella enzymer (proteolytiska enzymer)

Peptider som bildas från nedbrytningen av proteiner kommer att variera i längd (olika aminosyrakevenser). Inuti antigenpresenterade celler bildas kontinuerligt MHC-klass II molekyler i ER. Dessa molekyler

tillsammans med ett CLIP (en peptid som sätter sig på ytan av MHC-klass II molekylen) kommer att transporteras från ER till endosomerna där den träffar på peptider från mikroorganismen. Inuti dessa vesikel finns även ett protein (DM) som tar bort CLIP och gör att MHC-klass II molekylen kan bli helt funktionell. Om MHC-klass II molekylen hittar en passande peptid som den kan binda på så kommer den att exocyteras till ytan av den antigenpresenterade cellen. Om den inte kan hitta en peptid så kommer den att lyseras av proteolytiska enzymer från vesiklarna.

### Klass I MHC vägen

Denna väg börjar med att antingen virus som har infiltrerat en cell eller mikrober som har blivit fagocyterade kommer in i cytoplasman. Sedan kommer proteinet från dessa mikroorganismer att interagera med en peptid som kallas för ubiquitin. Ubiquitin kommer vecka ut proteinet och ”skicka”

det till proteasomer där det bryts ner till peptider. När detta sker kommer sedan TAP (Transport molekyl associerad med Antigen

Processing) att transportera peptiden till ER där den sammankopplas med MHC-klass I.

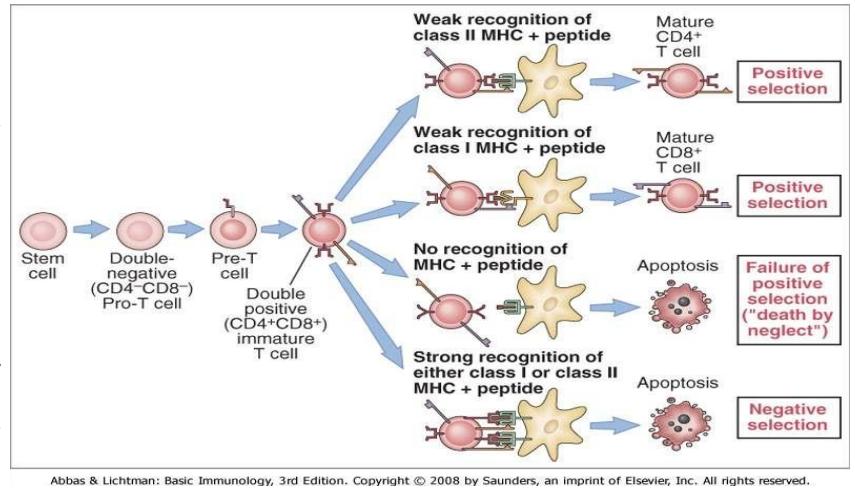
MHC klass I bildas precis som MHC klass II inuti ER. Därefter kommer MHC-klass

Feature	Class II MHC Pathway	Class I MHC pathway
Composition of stable peptide-MHC complex	Polymorphic $\alpha$ and $\beta$ chains, peptide 	Polymorphic $\alpha$ chain, $\beta_2$ -microglobulin, peptide 
Types of APCs	Dendritic cells, mononuclear phagocytes, B lymphocytes; some endothelial cells, thymic epithelium	All nucleated cells
Responsive T cells	CD4+ T cells (helper T cells) 	CD8+ T cells (CTLs) 
Source of protein antigens	Endosomal/lysosomal proteins (mostly internalized from extracellular environment)	Cytosolic proteins (mostly synthesized in the cell; may enter cytosol from phagosomes)
Enzymes responsible for peptide generation	Endosomal and lysosomal proteases (e.g., cathepsins)	Cytosolic proteasome
Site of peptide loading of MHC	Specialized vesicular compartment	Endoplasmic reticulum
Molecules involved in transport of peptides and loading of MHC molecules	Invariant chain, DM	TAP

I att genom golgi gå in i exocytiska vesiklar och vidare till ytan av cellen för presentation till CD8<sup>+</sup> T-cell. MHC molekyler binder enbart till proteiner och inte lipider eller kolhydrater osv. Varje T-cell svarar mot en viss peptid som är bunden till MHC-molekylens yta. Därför visar inte MHC-molekylen upp andra sorters biomolekyler än peptider.

### T-cellernas utveckling i tymus

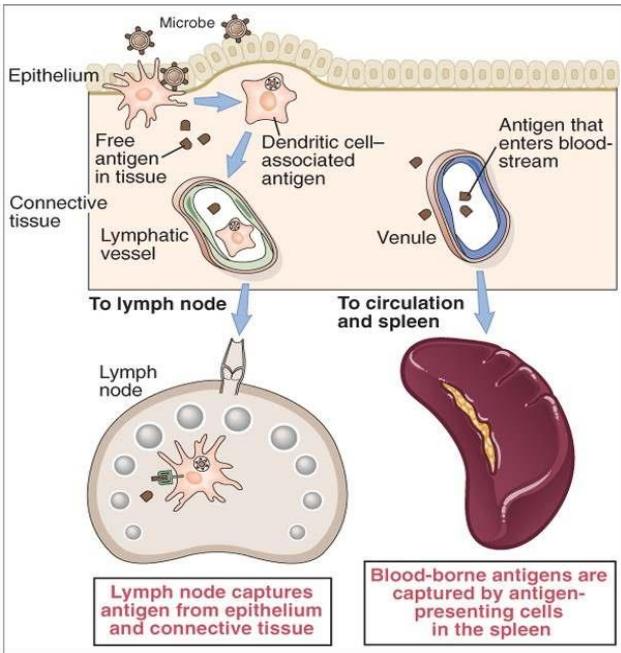
Från stamcellen bildas alltid dubbelnegativa Pro-T celler som saknar CD4 och CD8 receptorer. Dessa omogna celler kan sedan genom ett protein som heter pre-Tα utveckla TCR β-kedjan och gå vidare i pre-fasen för mognad. Därefter börjar α-kedjan att utvecklas och om allt går rätt kommer nu en dubbelpositiv CD4<sup>+</sup> och CD8<sup>+</sup> T-cell att bildas. Om nu T-cellen kan känna igen MHC molekyler inuti tymus så blir den en fullt duglig T-cell och kan användas överallt i kroppen. Man kallar detta för *positiv selektion*. Vid positiv selektion kommer T-cellen att antingen binda till MHC-klass I eller MHC klass II. Om den binder till MHC klass I så blir den av med sin CD4 receptor och utvecklas till en CD8<sup>+</sup> T-cell. Och om den istället binder till MHC klass II blir den av med sin CD8 receptor och utvecklas till en CD4<sup>+</sup> T-cell. Detta medför att T-cellen blir *singel positiv* med enbart CD4 eller CD8 receptorer på ytan. T-cellerna är begränsade att känna igen MHC-molekyler som uttrycks i våra celler. Detta kallas för *MHC restriktion*. Om de inte känner igen MHC-molekyler så genomgår de apoptosis. Om bindningen mellan T-cellen och MHC-klass II peptiden är för stark så kommer den omogna T-cellen att genomgå apoptosis. Detta kallas för *negativ selektion*. Detta för att T-lymfocyten annars skulle kunna vara farlig för kroppsegna proteiner i tymus.



### T-cellsaktivering

När man blir utsatt för en infektion så kommer naturligtvis det medfödda försvaret att reagera på det och försöka bryta ner mikrober m.m. för att återställa och skydda kroppen. Men ibland vid speciella tillfällen så kan det adaptiva försvaret behövas och då är det först o främst T-celler som aktiveras. Detta sker på speciella ställen i kroppen. De ställen där T-cellen blir aktiverad först o främst är lymfnoder och lymfnodliknande vävnader som finns i slemhinnorna samt mjälten. Hit tar sig antigen som blivit fagocyterade och transporterade dit med hjälp av t.ex. dentritiska celler. Skillnaden mellan lymfnoder och mjälten är att lymfnoden samlar upp allt antigen eller mikroorganismer som rör sig via lymfvätskan. Mjälten gör däremot plats för blodburna mikroorganismer och antigener och T-celler.

### T – cellernas vandring i kroppen och aktivering



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

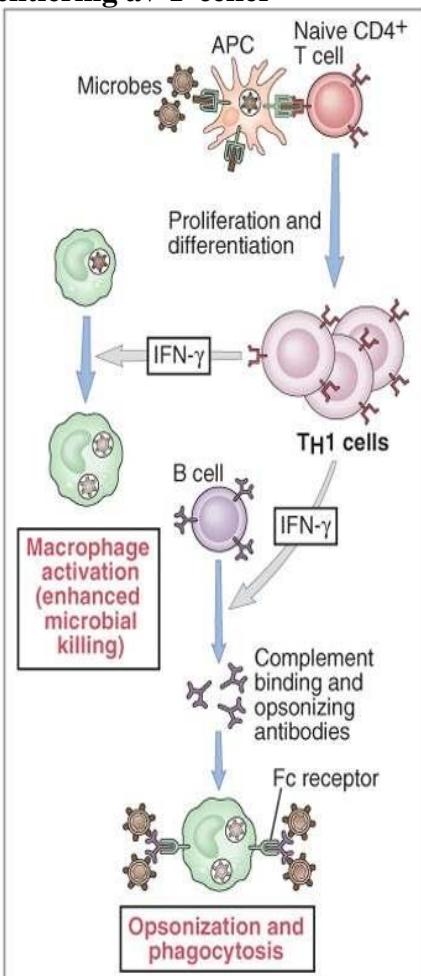
Utvecklas i Tymus och cirkulerar mellan blod och sekundära organer som lymfnoder och mjälte. I lymfoida organen sker ”mötet” mellan抗原er och T-celler. För att T-celler ska aktiveras krävs flera faktorer. T-celler har receptorer som känner igen **ett** unikt抗原 för varje T-cell.

Interaktionen mellan T-cellen och MHC klass II är den viktigaste signalen och gör helt enkelt att T-cellen aktiveras. Men det behövs även Co-stimulatoriska signaler. Dessa skyddar från oönskad T-cells aktivering. Utan dessa stimulatoriska signaler hade T-cellen kunnat bli aktiv närsomhelst även vid kroppsegna organ. CD4 celler hjälper till för T-hjälpar celler att känna igen MHC klass II och CD8+ celler hjälper T-cellerna att känna igen MHC klass I.

### Costimulerande celler

Som nämnt innan så behövs Costimulerande celler för att aktivering ska kunna ske av T-celler. Vid främvaro av dessa celler så kommer inte T-cellen att kunna bli aktiv och detta scenario kallas för anergy. Detta scenario utspelar sig OM det inte har skett något infektion i kroppen och därmed kommer antigenpresentanterande celler (dendritiska celler) inte binda co-stimulerande celler med den naiva T-cellen. Detta medför att T-cellen går in i en inaktiv fas. Men om man däremot har en infektion i kroppen så kommer dendritiska celler som har tagit upp främmande抗原 uppreglara Co-stimulerande signal med T-cellen. De viktigaste signalerna för denna process kallas för B7. Dessa reagerar med CD28 receptorer och gör att T-cellen blir aktiv. Detta medför att T-cellen kommer börja att producera cytokiner och även differentiera.

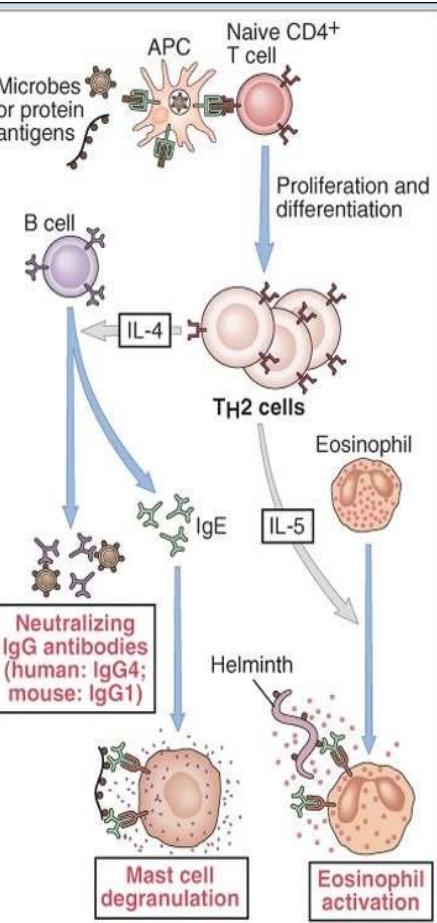
## Differentiering av T-cell



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

När T-cellen har hittat sitt specifika antigen och integrerat med antigenpresenterande dendritiska cellen så kommer flera processer att fortgå inuti T-cellen. Dessa processer gör så att T-cellen kan bli aktiv och dela sig (differentiera). Här kommer även flera gener inuti T-cellen att påverkas.

Den viktigaste genen för tillväxten av T-cellen är IL-2 och den kommer främst bidra med att T-cellen kommer kunna dela på sig. IL-2 kallas även för tillväxtfaktor. Detta kallas även för klonal expansion och innebär att man får flera tusentals kopior av modercellen. Dessa kloner kommer sedan att differentiera sig till två olika effektor celler så man benämner Th1 samt Th2cell.



### Th2

**Utsöndar IL-4,5,6,10**

**Humoralt immunsvär  
Aktivering av B-celler**

Med cellmedierat immunsvär menas att man behöver direkt cell-cell kontakt för att stimulera makrogafer samt produktion av CD8 till att bli cytotoxiska celler. Th2 som vi ser i tabellen aktiverar B-celler. Th2 brukar man säga styr det humorala immunsvaret genom t.ex. B-cells aktivering. Det är först o främst celler

från det medfödda försvaret som styr vilken Th-cell som skall bildas från differentiering av klonade T-cell.

De cytokiner som styr/reglerar bildningen av Th2 celler är främst CCL2 samt IL-4 från det medfödda försvaret. Dessa produceras först o främst vid infektion av en extracellulär m.o. (t.ex. streptokopter). Vid intracellulära infektioner (virus angrepp) så kommer det istället leda till stimulering av makrofager och cytotoxiska celler. Då kommer cytokiner som IL-12 samt IFN $\gamma$  från det medfödda försvaret att bilda Th1 celler. IFN $\gamma$  produceras från naturliga "killerceller". Oftast befinner sig kroppens immunförsvar i balans mellan dessa Th1 och Th2 celler som produceras i mer eller mindre antal. Ett av dessa kommer dock dominera och det är det svaret som kommer ge effekt i människan.

### **Den cytotoxiska T-cellens funktion och aktivering**

För att överhuvudtaget få Cytotoxiska celler att aktiveras så har vi nämnt tidigare CD8+ celler som hjälper T-cellerna att känna igen MHC-klass I på antigenpresenterade celler. Detta behövs för att cytotoxiska celler ska kunna aktiveras. MHC-klass I finns på kroppens alla celler. Dock sker enbart aktivering av cytotoxiska celler vid lymfnoder. Detta för att det behövs en interaktion med T-hjälparceller för att denna aktivering ska kunna ske. Oftast aktiveras Cytotoxiska celler av att dendritiska celler (antigenpresenterade celler) uttrycker både MHC klass I samt Klass II. MHC-klass II interagerar med T-hjälparcell och MHC klass I interagerar med den cytotoxiska cellen. Interaktionen mellan dessa celler bidrar till att Th1-cellerna börjar producera IL-2 som i sin tur aktiverar cytotoxiska celler. Den aktiverade cytotoxiska T-cellen kan sedan direkt döda en infekterad cell som presenterar det rätta抗原et för den (tack vare att alla celler bär på MHC-klass I). Cytotoxiska cellen kommer skicka ut signaler till den infekterade cellen att gå i apoptosis (celldöd). Mekanismen för celldöd bygger på två olika proteiner, perforina samt Granocymer proteiner som samverkar med varandra och gör att cellen kan gå i apoptosis. Perforina proteiner lägger sig på cellmembranet på målcellen och gör att Granocymer kan tränga igenom och genom kaskad av reaktioner bidra med att cellen går i apoptosis. Det finns även receptormedierad apoptosis induktion. Aktiverade Cytotoxiska celler kan uppreglara en så kallad fas-ligand på sin yta. Liganden i sin tur kan interagera med celler som har Fasreceptor på sin yta att genomgå apoptosis. Cytotoxiska celler har membran skydd för perforina proteiner och kan skydda sig mot att själva gå i apoptosis.