

Verschil tussen monocyt en macrofaag

Monocyte

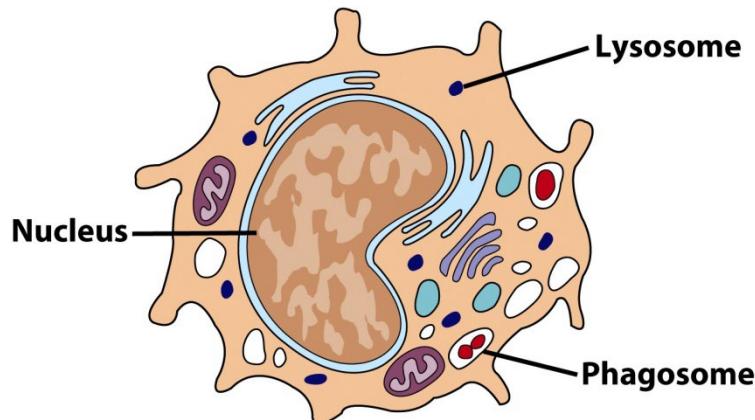


Figure 2-7a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Macrophage

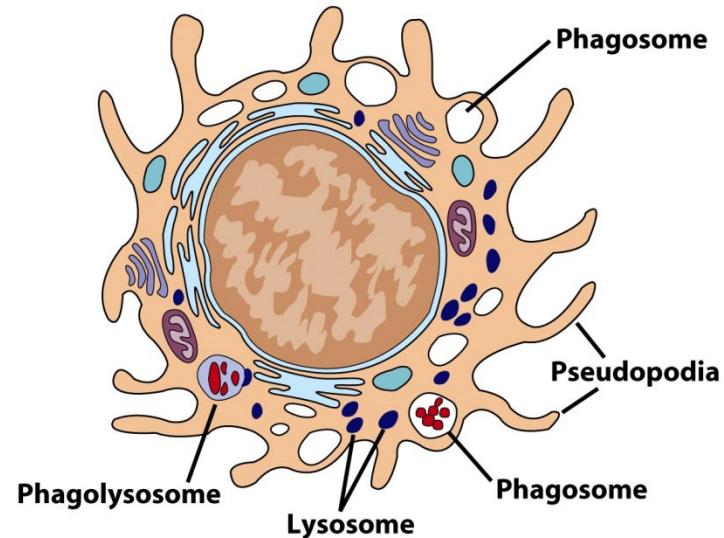
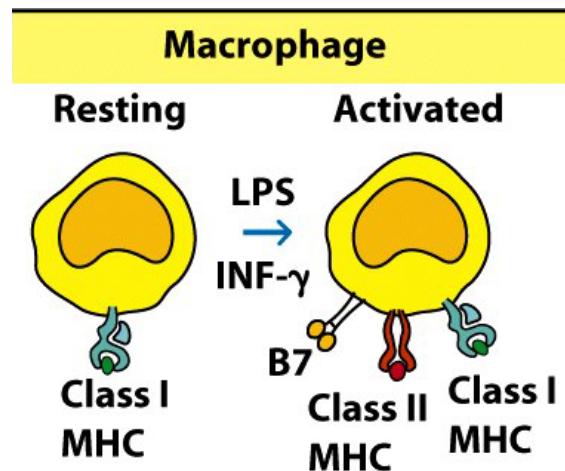
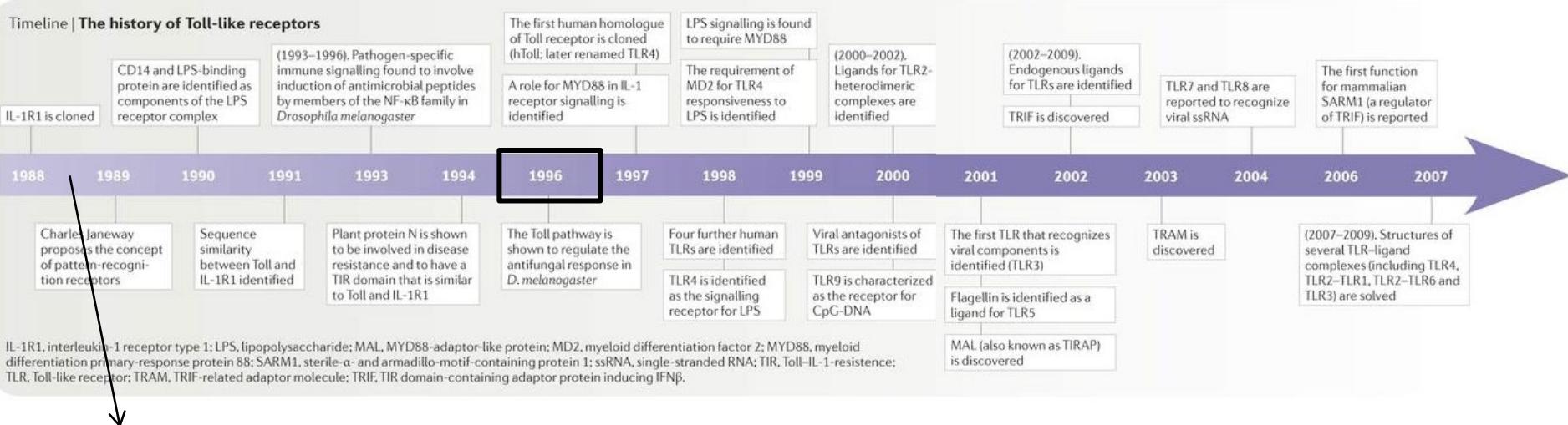


Figure 2-7b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company



Hoe herkennen macrofagen en DCs een infectie?

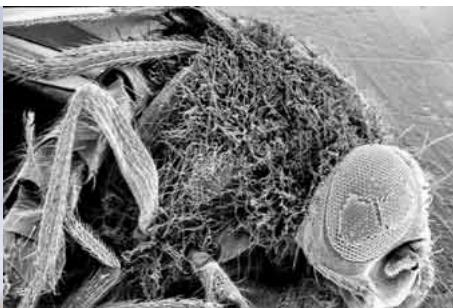
- Herkenning van moleculaire patronen op micro-organismen (Pathogen Associated Molecular Patterns: PAMPs) via receptoren (Pattern Recognition Receptors: PRRs)



Het aangeboren immuunsysteem werd gezien als een ruw en weinig geraffineerd onderdeel van het immuunsysteem. Alleen nodig om het verworven immuunsysteem te activeren. Hoe het aangeboren immuunsysteem zelf geactiveerd werd was onduidelijk. De ontdekking van van Toll receptors en de rol in afweer tegen schimmels (1996) bracht hier verandering in.

Toll receptoren zijn ontdekt in fruitvliegjes

Wild type



Drosophila onder de schimmel a.g.v. een mutatie in het Toll Receptor gen



CHRISTIANE
NÜSSLEIN-VOLHARD

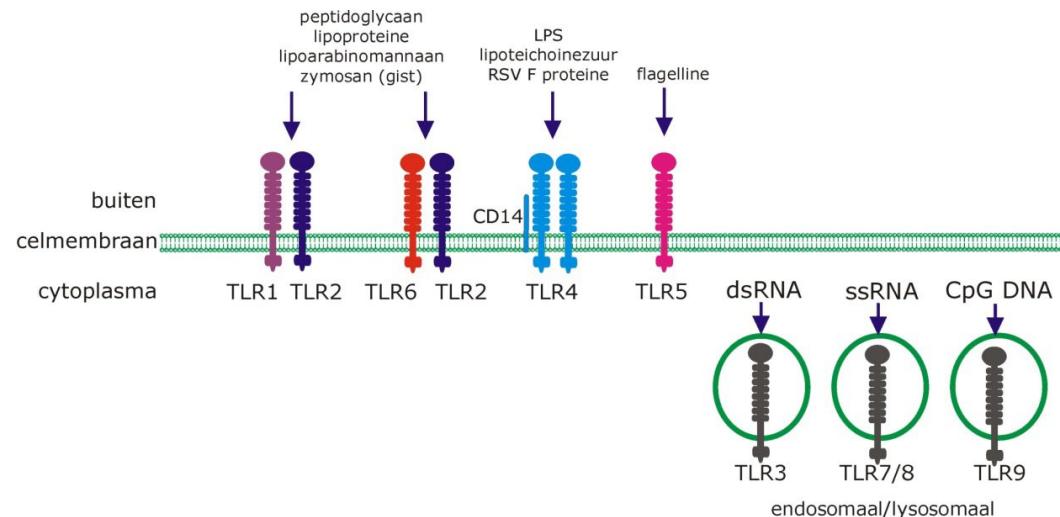
Nobel prize in Medicine, 1995

Toll Receptoren in *Drosophila*:

- Spelen een rol in de ontwikkeling
- Spelen een rol in de aangeboren immuniteit tegen schimmels
- Toll-like receptoren worden genoemd naar hun gelijkenis met Toll Receptoren in *Drosophila*

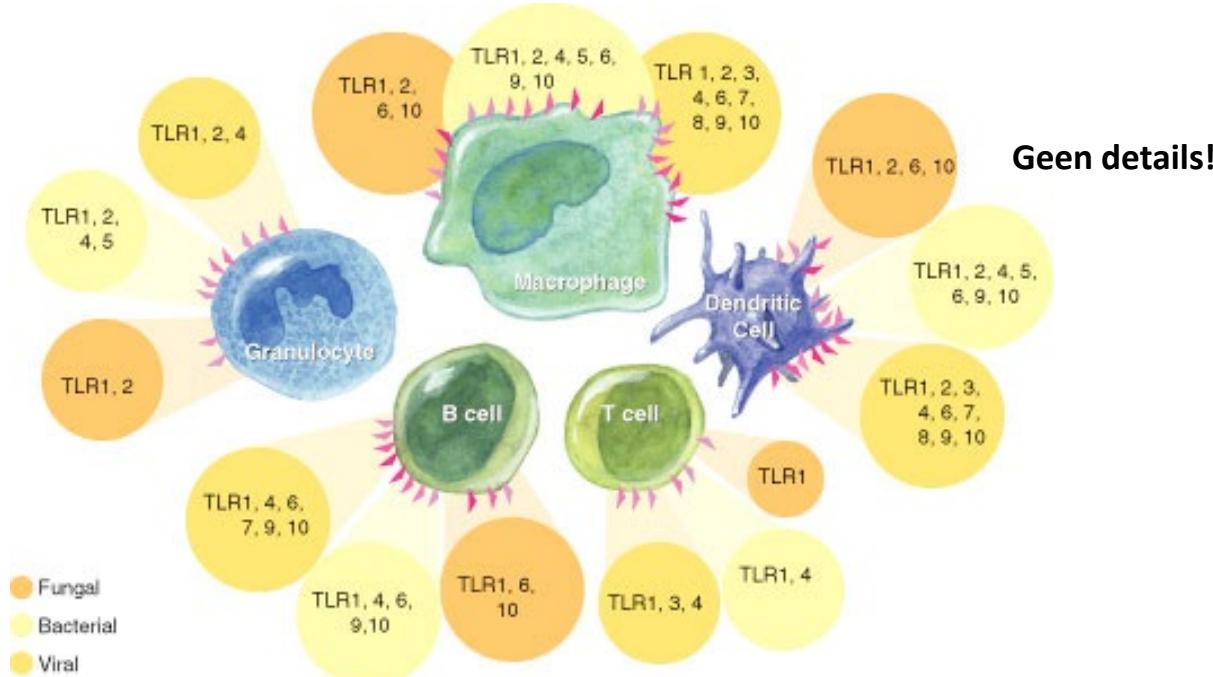
PAMPs (zie ook tabel 2.3)

- Pathogen Associated Molecular Patterns
- Patronen op pathogene en niet-pathogene micro-organismen
- Komen niet voor op humane lichaamseigen cellen
- Voorbeelden:
 - Lipopolysaccharide (LPS) (bacteriën)
 - Dubbelstrengs RNA (virussen)
 - Zymosan (gisten)
- Globaal onderscheid tussen lichaamsvreemd en lichaamseigen via binding aan Pattern Recognition Receptors (PRRs)

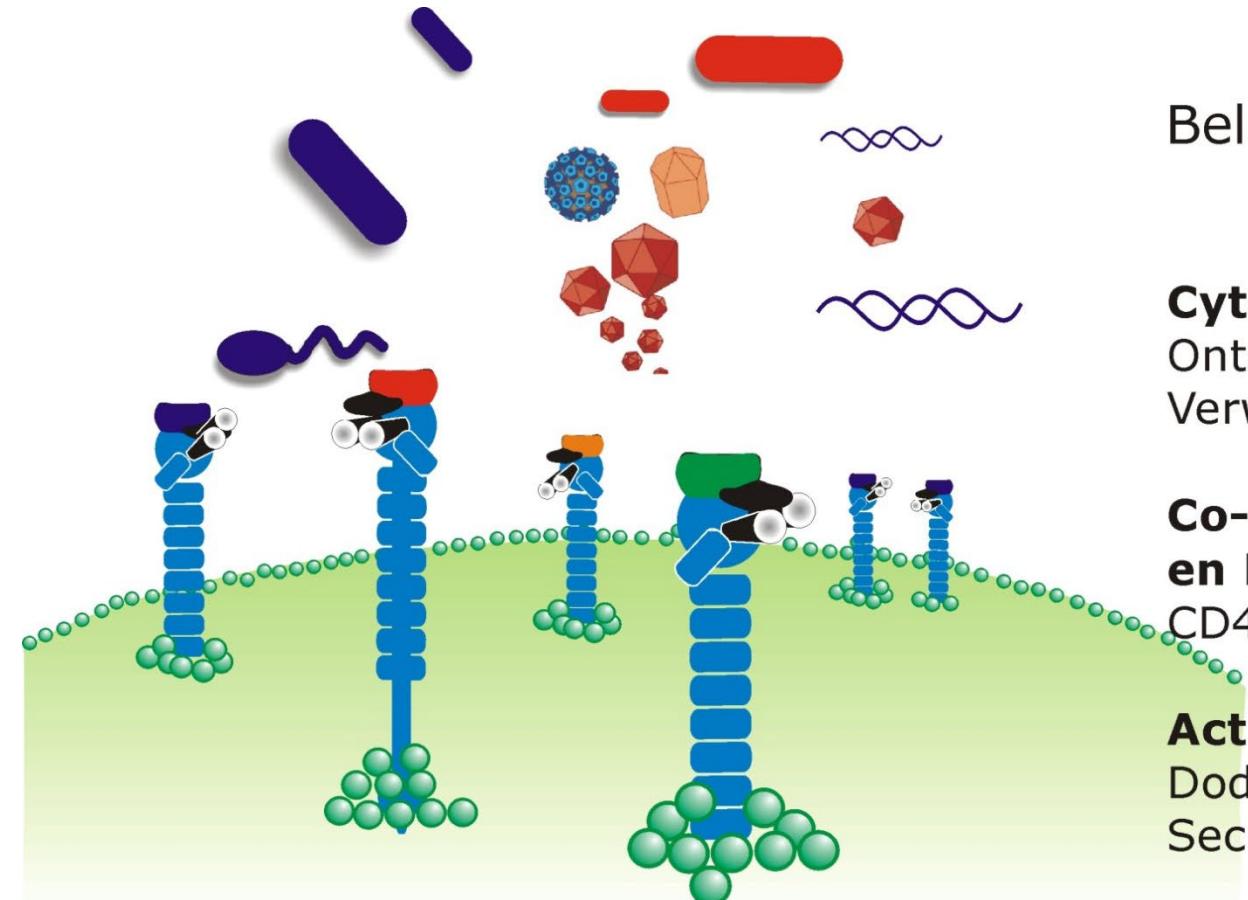


PRRs (zie ook tabel 2.3)

- Pattern Recognition Receptors (o.a. Toll-like receptors)
- Binden moleculaire patronen op micro-organismen
- Komen tot expressie op cellen van het aangeboren immuunsysteem (maar ook epitheelcellen, lymfocyten, etc.)
- Zorgen voor activatie van cellen, complement en fagocytose



Activatie van de cel via PRRs



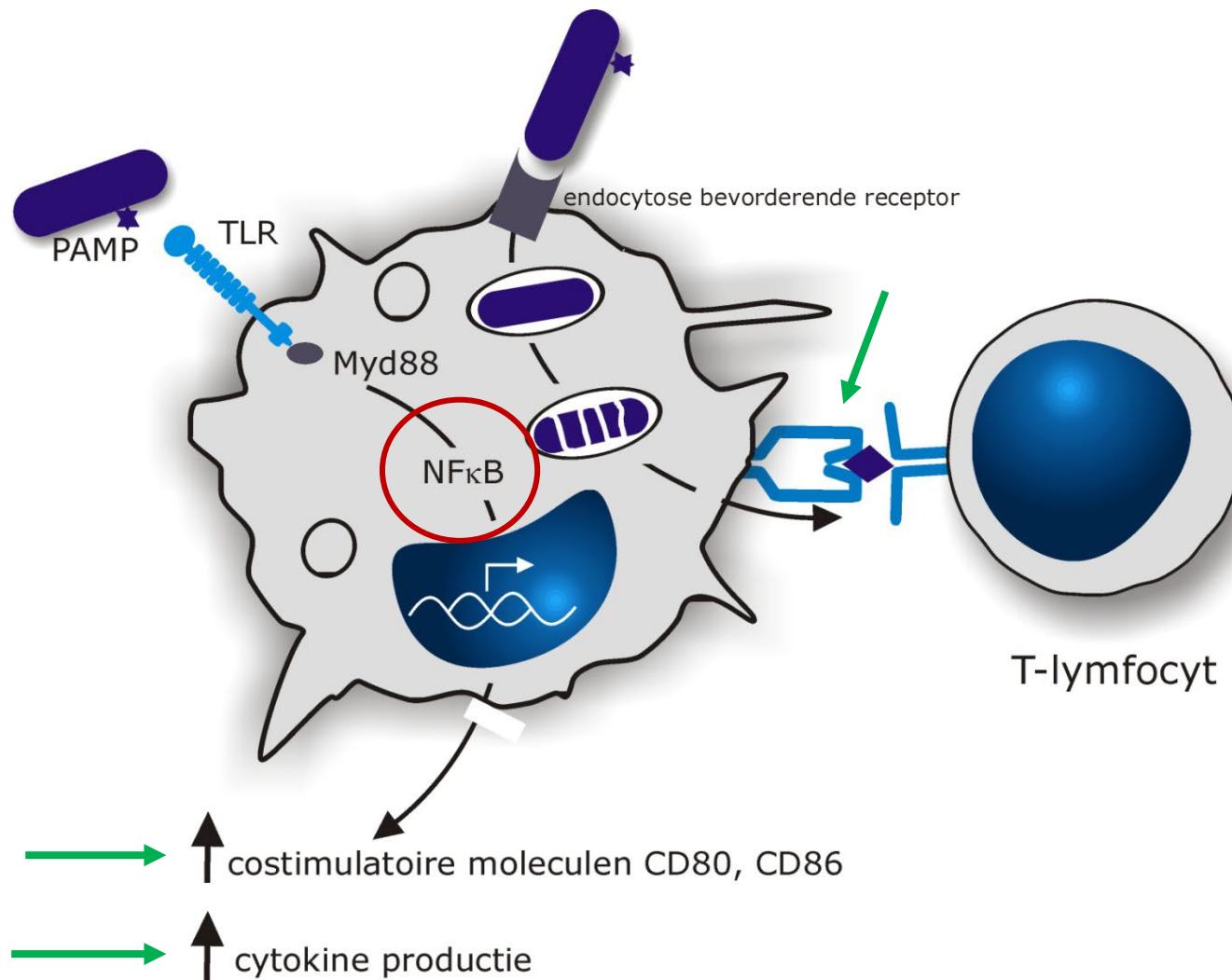
Belangrijkste functies

Cytokinen en chemokinen:
Ontstekingsreactie
Verworven immuniteit

Co-stimulatoire moleculen en MHC-klasse-II:
 $CD4^+$ Th-lymfocyten

Activatie fagocyten:
Doden micro-organismen
Secretie anti microbiële eiwitten

PRR stimulatie van macrofagen en DCs



Productie van ontstekingsbevorderende stoffen

- Geactiveerde macrofagen en DCs produceren ontstekingsbevorderende (pro-inflammatoire) cytokines
- Weefselschade zorgt voor activatie van de stollingscascade
 - Stolling houdt infectie lokaal en voorkomt verspreiding door het bloed
- Stollingscascade activeert het kinine-systeem, wat zorgt voor productie van bradykinine
 - Dolor
- Eventuele aanwezige bacteriën activeren het complementsysteem (komt later)

A scanning electron micrograph (SEM) showing several red, oval-shaped erythrocytes (red blood cells) against a green, textured background. Interspersed among the erythrocytes are numerous small, yellow, star-shaped complement proteins and larger, irregularly shaped purple clusters, likely representing immune complexes or aggregated proteins.

Antilichamen en complement

Antilichamen

- Geproduceerd door B-cellen (verworven immuunsysteem) en daardoor erg specifiek voor het te bestrijden antigeen
 - Helpt het aangeboren immuunsysteem de infectie te bestrijden
-
- Herkenning van het antigeen: Variabele deel van het antilichaam
 - Kan zowel eiwit-, lipide-, als koolhydraatantigenen herkennen en binden
 - Uitvoering van de functie: Constante deel van het antilichaam
 - 5 subklassen: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE

Antibody structure

- Four polypeptide chains
 - Two heavy chains, each \pm 400 amino acids
 - Two light chains, each \pm 200 amino acids
 - Chains are attached by disulfide bonds
- Two antigen binding regions (Variable)
 - V= variable regions; since there are many different antigens there are many different antibodies
- Both the heavy and light chains have a Constant region
 - Does not bind the antigen and is thus not so variable
 - K or λ constant region for light chain
 - MADGE constant region for heavy chains

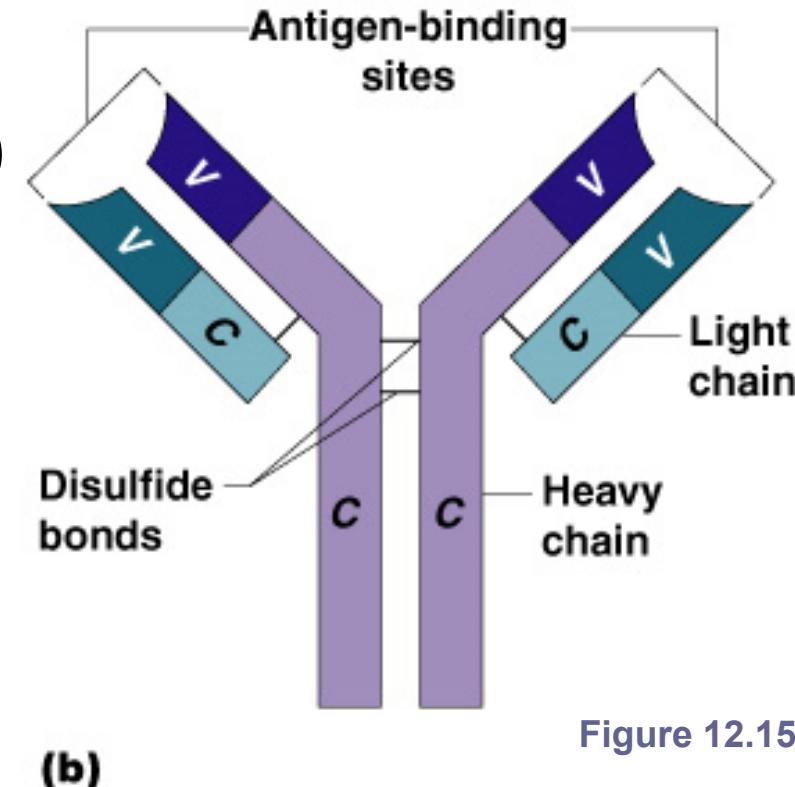
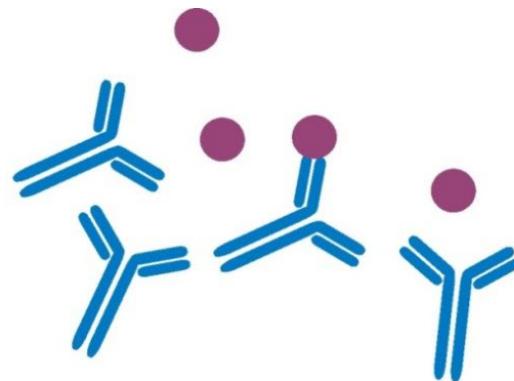


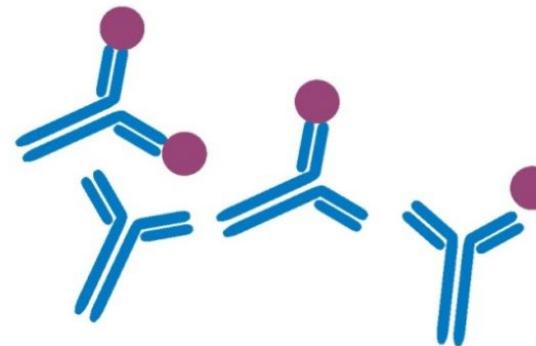
Figure 12.15b

Variabele deel van het antilichaam

AL & Ag interactie: affiniteit & aviditeit



lage affiniteit



hoge affiniteit

Affiniteit:
bindingssterkte van
een AL aan 'zijn'
antigeen



lage aviditeit

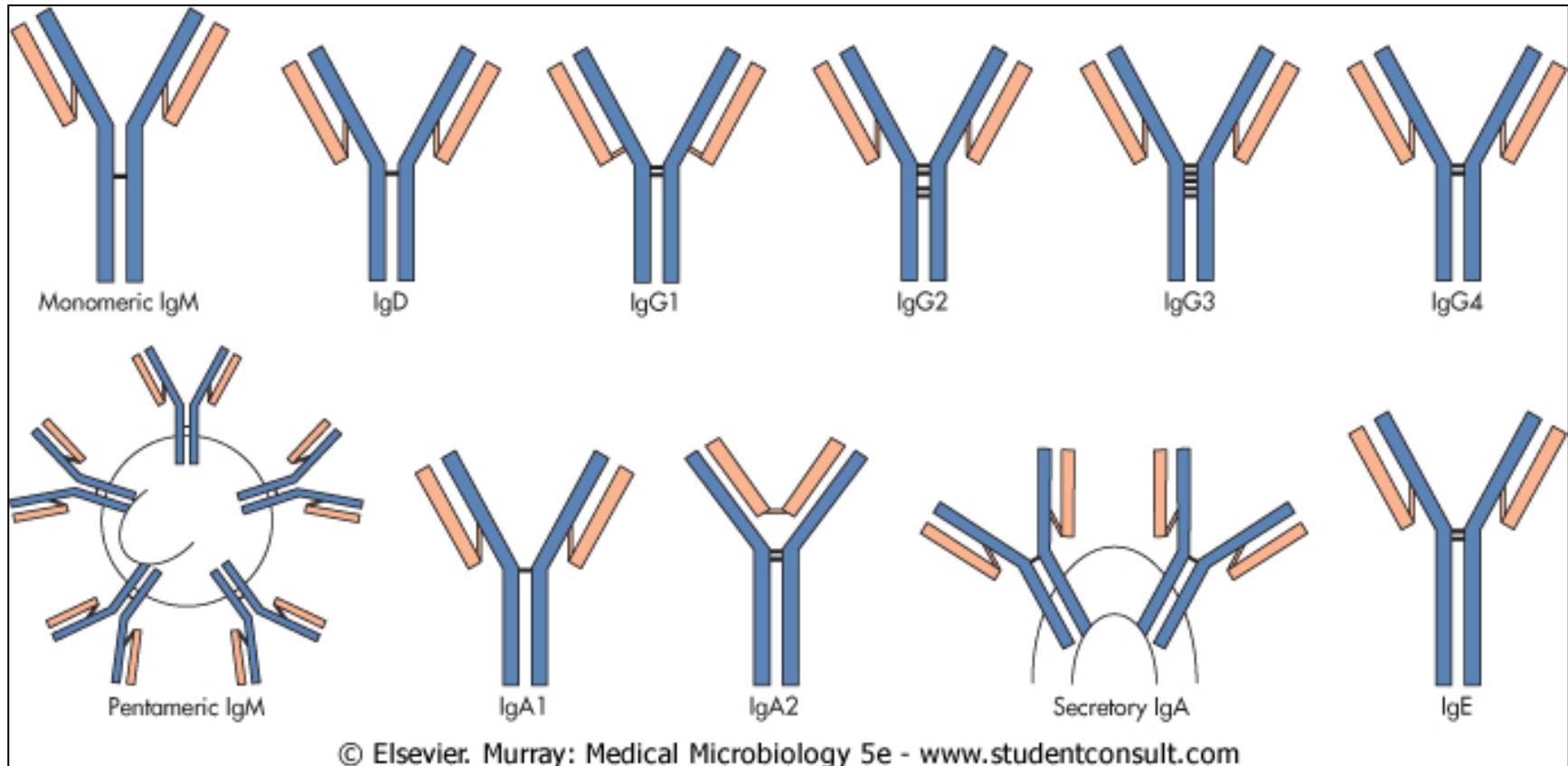


hoge aviditeit

Aviditeit: de totale
bindingssterkte van
de polyklonale AL
mix tegen het
antigeen

Constante deel van het antilichaam

Antilichaam subklassen



- 5 Antilichaamklassen: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE (IgG en IgA hebben ook weer subklassen)
- Antilichaam subklasse bepaalt de biologische activiteit

Multiple choice vraag

Combineer ieder immuunglobuline uit de eerste kolom met één item uit de tweede kolom. Ieder item mag maar één keer gebruikt worden.

IgA	Kan de placenta passeren
IgG	Hoog bij worminfecties
IgM	Dimeer
IgD	Bindt het beste complement
IgE	Komt voor op onrijpe B-cellen

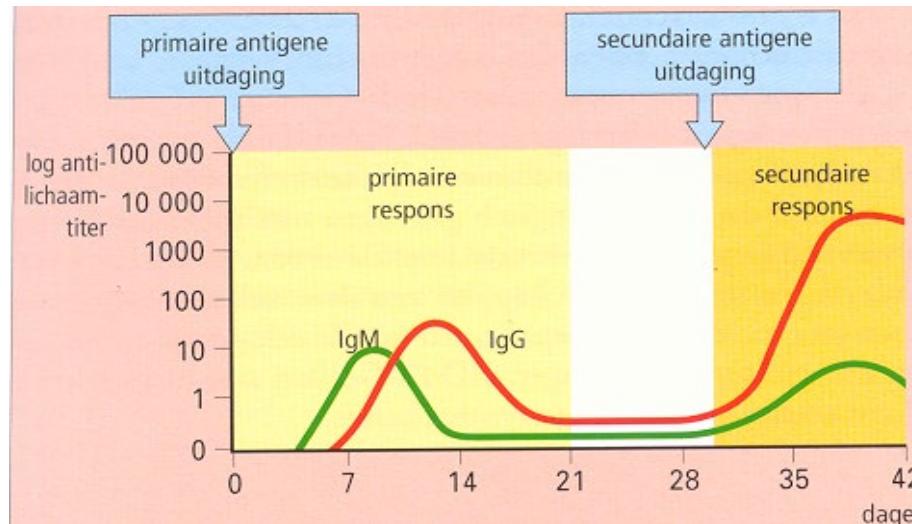
Functie van verschillende antilichaamklassen

- **IgM**

- Primaire respons

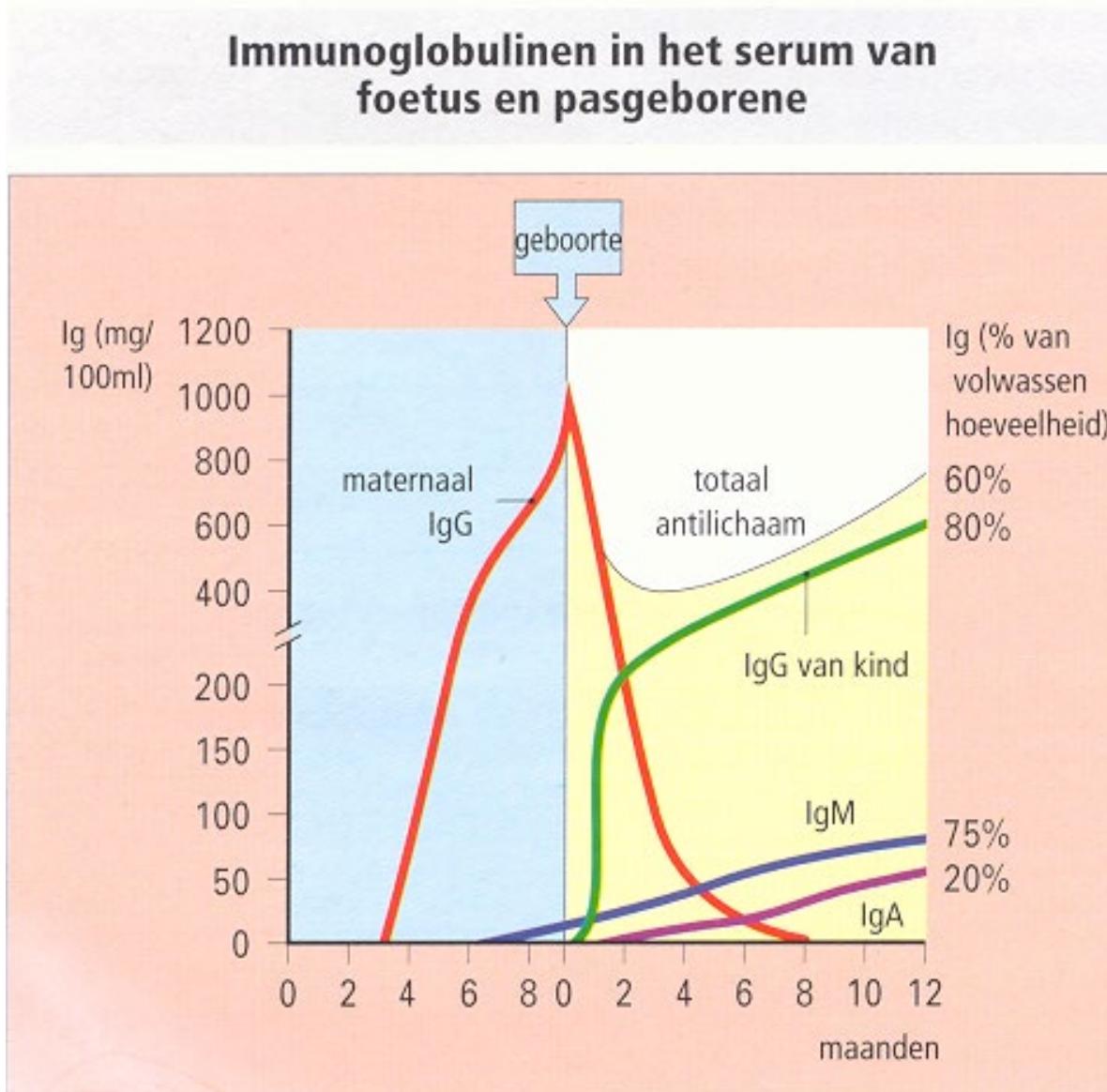
- **IgG**

- Secundaire respons



- Pentameer (daardoor 10 Ag-bindingsplekken)
- Bindt complement zeer goed
- Door grootte alleen in bloed
- 70% van het Ig in bloed
- Langste halfwaardetijd
- Kan placenta passeren
- Bindt complement goed

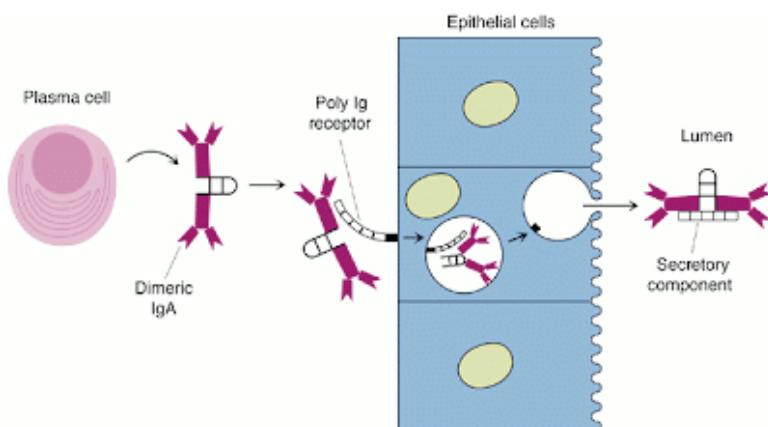
IgG: enige Ig dat de placenta passeert



Functie van verschillende antilichaamklassen

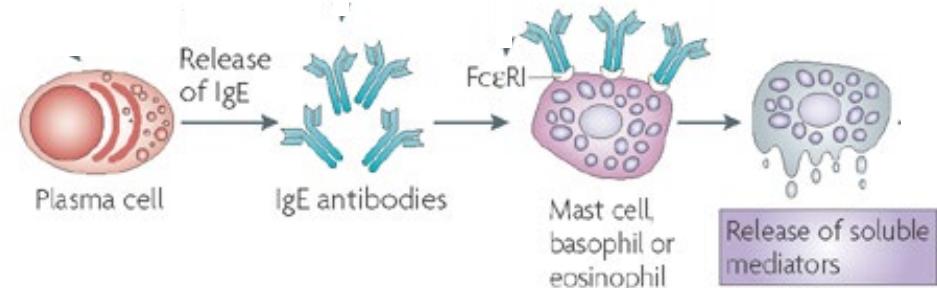
- IgA

- Dimeer
- Meest geproduceerde Ig in het lichaam
- Komt vnl. voor in de slijmvliezen
- Bindt geen complement



- IgE

- Normaal in zeer lage concentratie
- Bij atopie (allergie) patiënten vaak hoog
- Bij worminfecties in hoge concentratie
- Bindt geen complement
- Activeert mestcellen en basofiele granulocyten



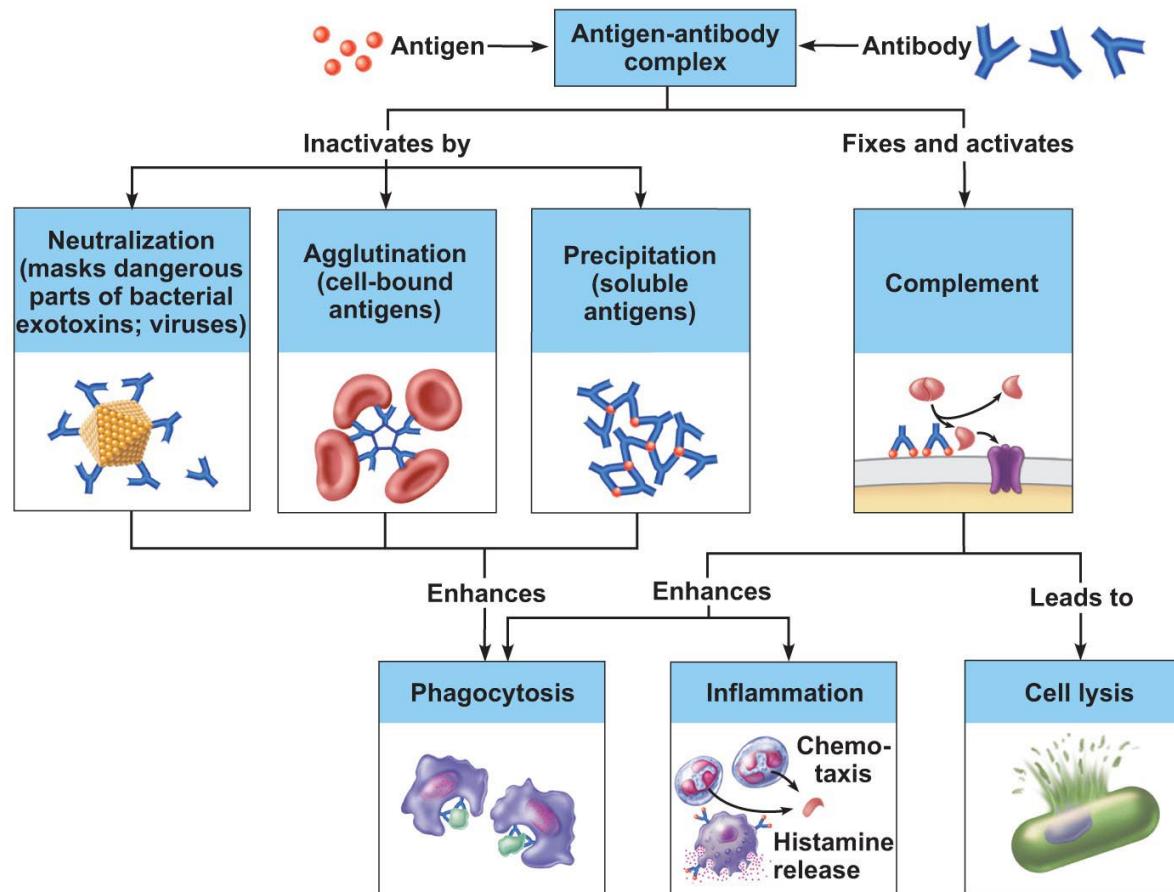
- IgD

- Functie is niet duidelijk, zit op onrijpe B-cellen, zeer lage spiegel in het bloed
- Op B-cellen: is flexibeler dan IgM en kan daardoor beter bij Ag?

Antilichaamwerking

Binding van antilichaam aan antigeen is meestal niet voldoende om een antigeen onschadelijk te maken

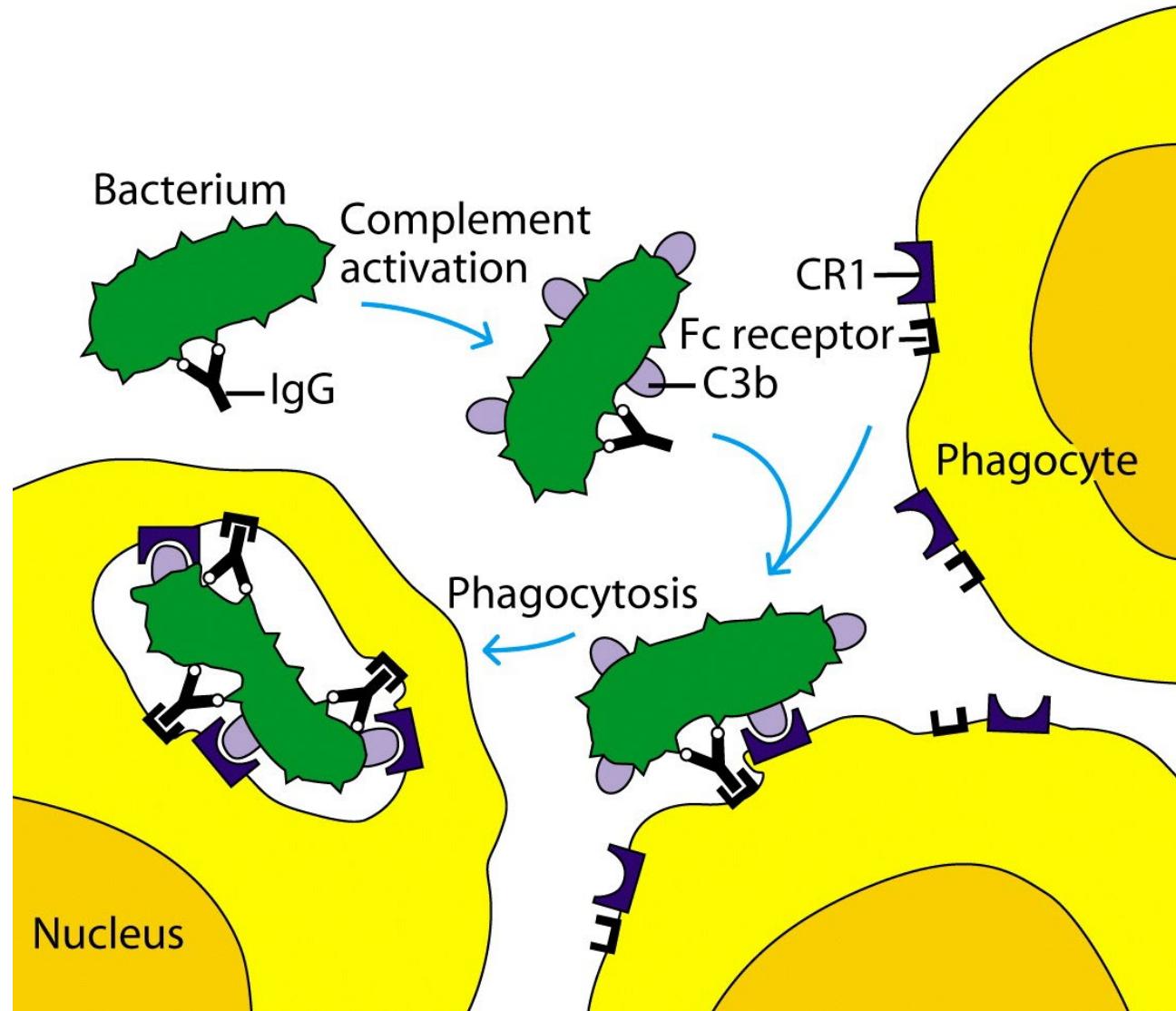
Neutralisatie werkt alleen tegen virussen en toxines



Door binding van het antilichaam aan antigeen wordt het antigeen verwijderd door bv. macrofagen of door complement gelyseerd 20

Efficiëntere fagocytose door opsonisatie

- Fagocyten (macrofagen en neutrofielen) hebben Fc receptoren (en CR1)
- Fc receptor herkent IgG (Fc deel)
- CR1 herkent complementfactor C3b
- Activatie van Fc receptor en CR1 maakt fagocytose efficiënter



Organisation of the immune system

- 3 Lines of defense
- 2 of those lines of defense are not specific
 - Non-specific defense: all “foreigners” are removed in a similar fashion
 - Specific defense: immune system adapts the immune response to the “foreigner”

The Immune System		
Innate (nonspecific) defense mechanisms	Adaptive (specific) defense mechanisms	
First line of defense	Second line of defense	Third line of defense
<ul style="list-style-type: none">• Skin• Mucous membranes• Secretions of skin and mucous membranes	<ul style="list-style-type: none">• Phagocytic cells• Antimicrobial proteins• The inflammatory response	<ul style="list-style-type: none">• Lymphocytes• Antibodies• Macrophages

Antimicrobial proteins

- Complement proteins:
 - Able to lyse bacteria
- Interferons:
 - Inhibit viral replication

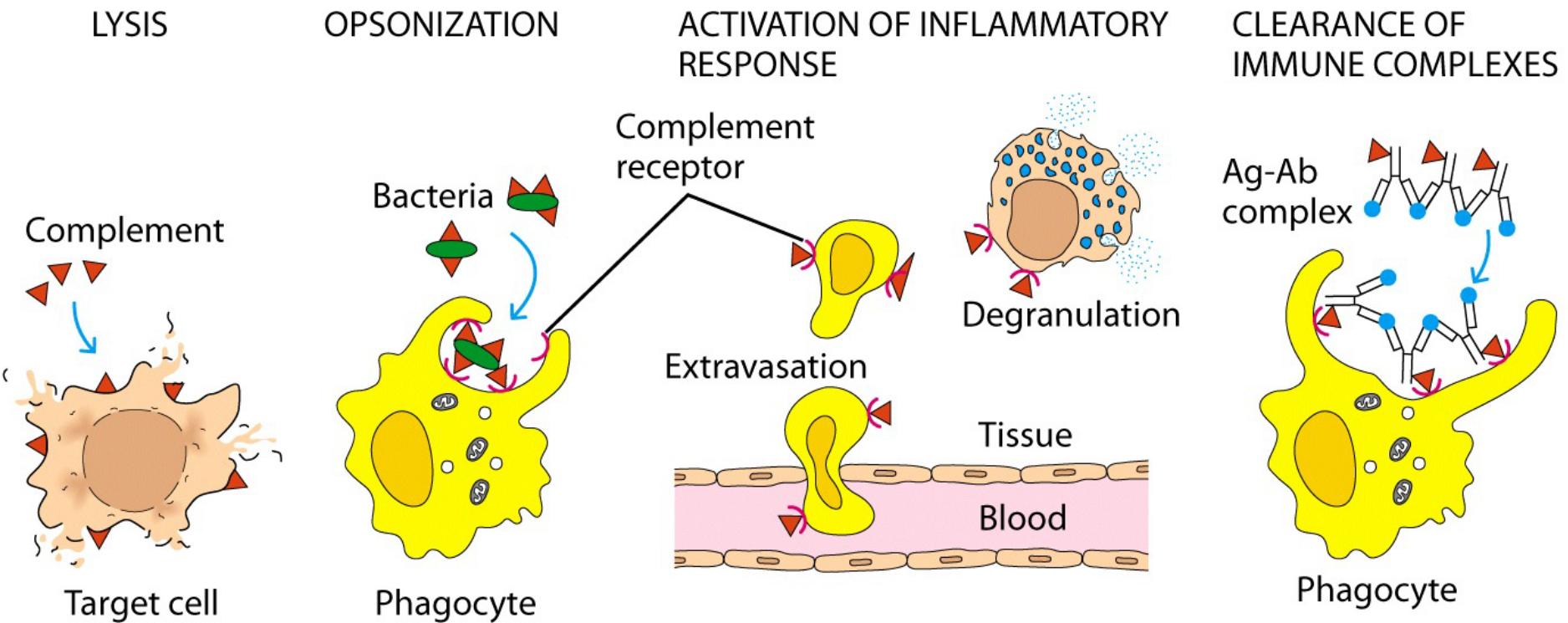
Second line of defense

- Phagocytic white blood cells
- Antimicrobial proteins
- The inflammatory response

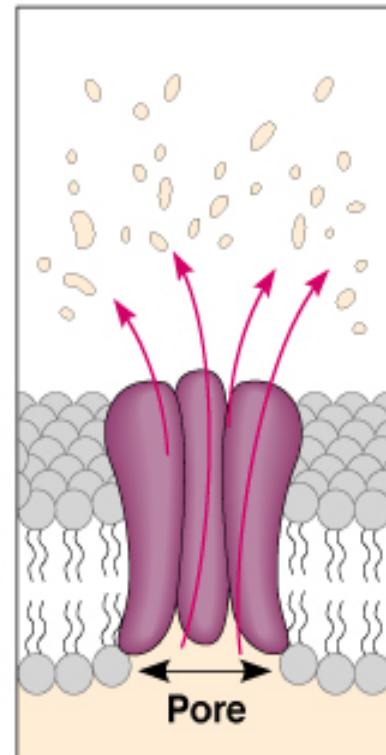
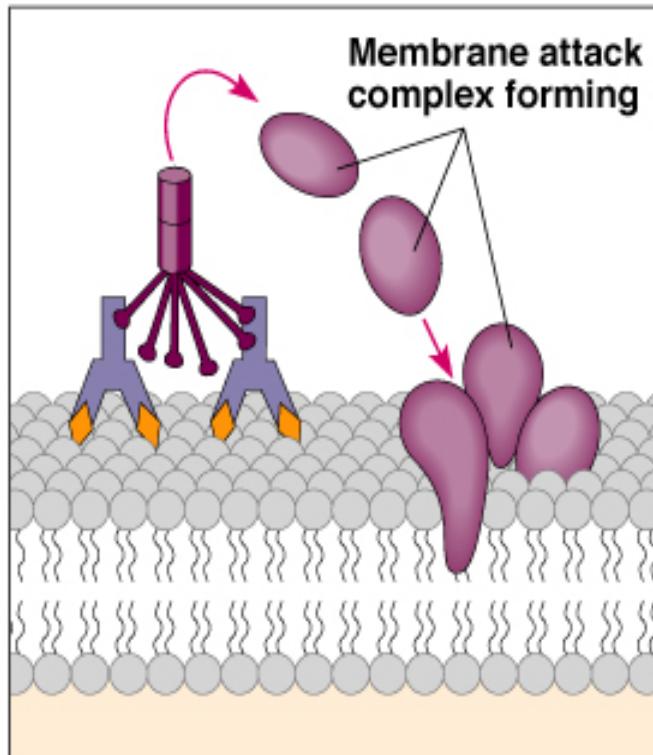
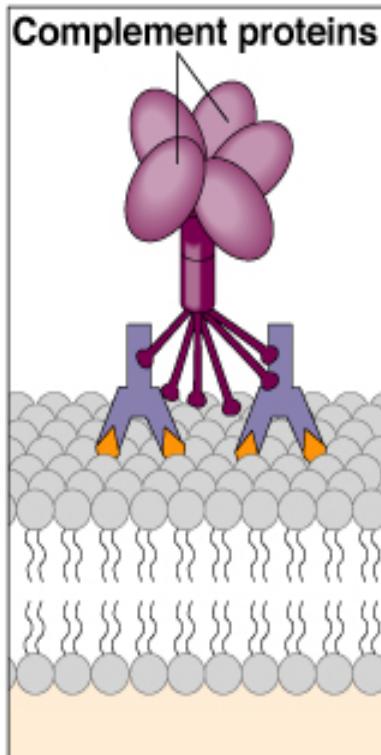
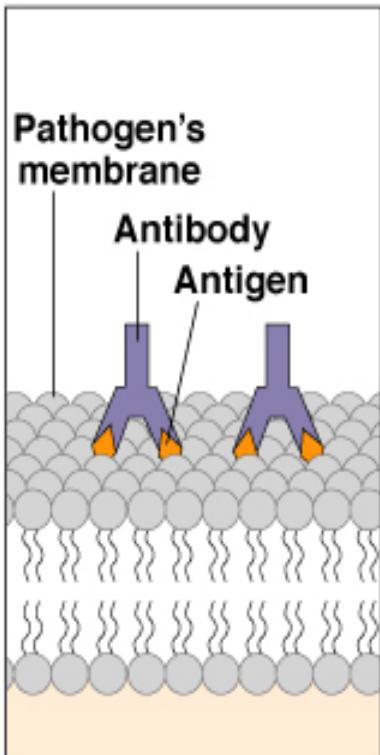
Inleiding complement

- Het complement systeem is een belangrijke component van het humorale immuunsysteem
 - Familie van 30 oplosbare en celgebonden eiwitten
 - Productie in de lever
 - Basisfactoren: C1 t/m C9
 - Activatie door splitsing in een groot (b) en een klein (a) fragment. Beide producten zijn actief
 - Aantal verschillende functies

Activiteiten van complement



Hoe zorgt complement voor cellysis?



1 Antibody molecules attach to antigens on pathogen's plasma membrane.

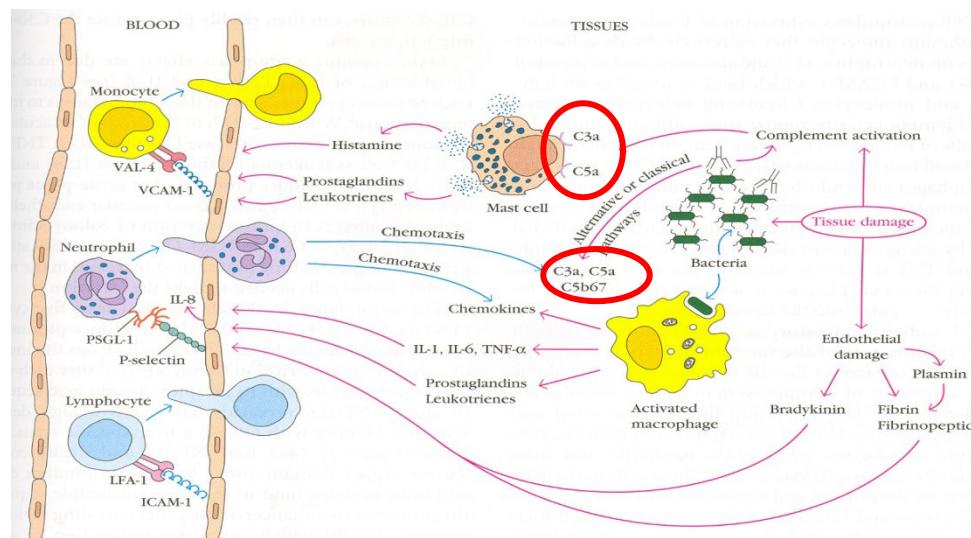
2 Complement proteins link two antibody molecules.

3 Activated complement proteins attach to pathogen's membrane in step-by-step sequence, forming a membrane attack complex (MAC).

4 MAC pores in the membrane causes cell lysis.

Complement trekt aan en activeert

- C4a, C2b, **C3a** en **C5a** zijn splitsingsproducten van respectievelijk C4, C2, C3 en C5.
- C4a, C2b, **C3a** en **C5a** trekken ontstekingscellen aan (**chemotactisch**) en stimuleren ze (**anafylatoxines**)



- C3d is een splitsingsproduct van C3b. De B-cel heeft een receptor voor C3d

Het complementsysteem

H2: De eerste lijn van verdediging:
aangeboren immuniteit
COMPLEMENT

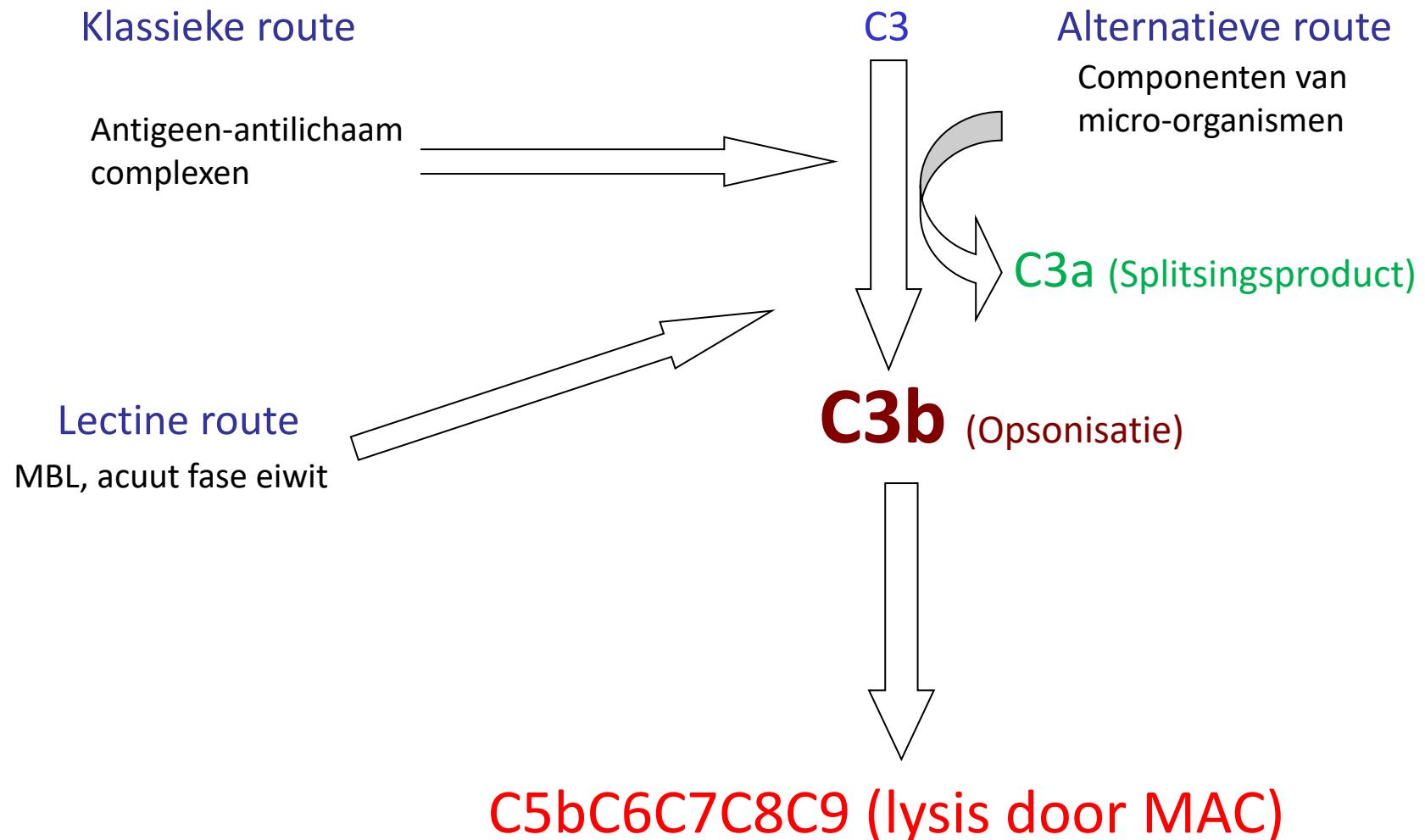
Complementsysteem

- Circa 30 verschillende eiwitten
- Geproduceerd door de lever en door macrofagen
- C1 t/m C9 zijn de belangrijkste eiwitten
- Complementfactoren zitten in het bloed als ongeactiveerde eiwitten
- Activering via een cascade waarbij achtereenvolgens eiwitsplitsing optreedt
- Uit een “groot” eiwit, bv. C4 ontstaat C4b en C4a
- “b” is het grote fragment, “a” is het kleine fragment
- Activatie kan plaatsvinden via 3 verschillende routes

3 routes van complementactivatie

- Klassieke route
 - Antilichaam afhankelijk → antilichaam antigeen binding → opsonisatie bacteriën
 - Of CRP (NIEUW!)
- Lectine route
 - Antilichaam onafhankelijk → binding van MBL (mannose binding lectin) aan bacteriën
- Alternatieve route
 - Antilichaam onafhankelijk → geactiveerd door verschillende cel oppervlakte bestanddelen van micro-organismen

C3 speelt een centrale rol

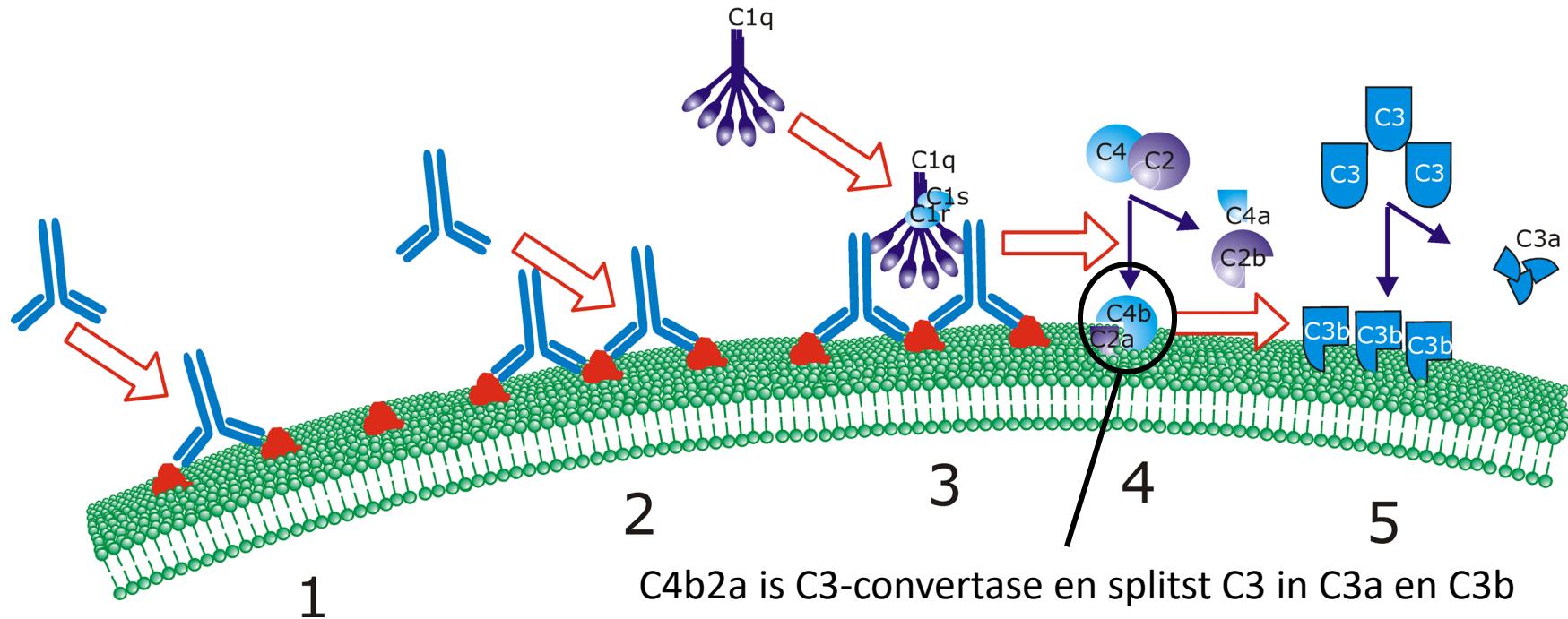


3 routes van complementactivatie

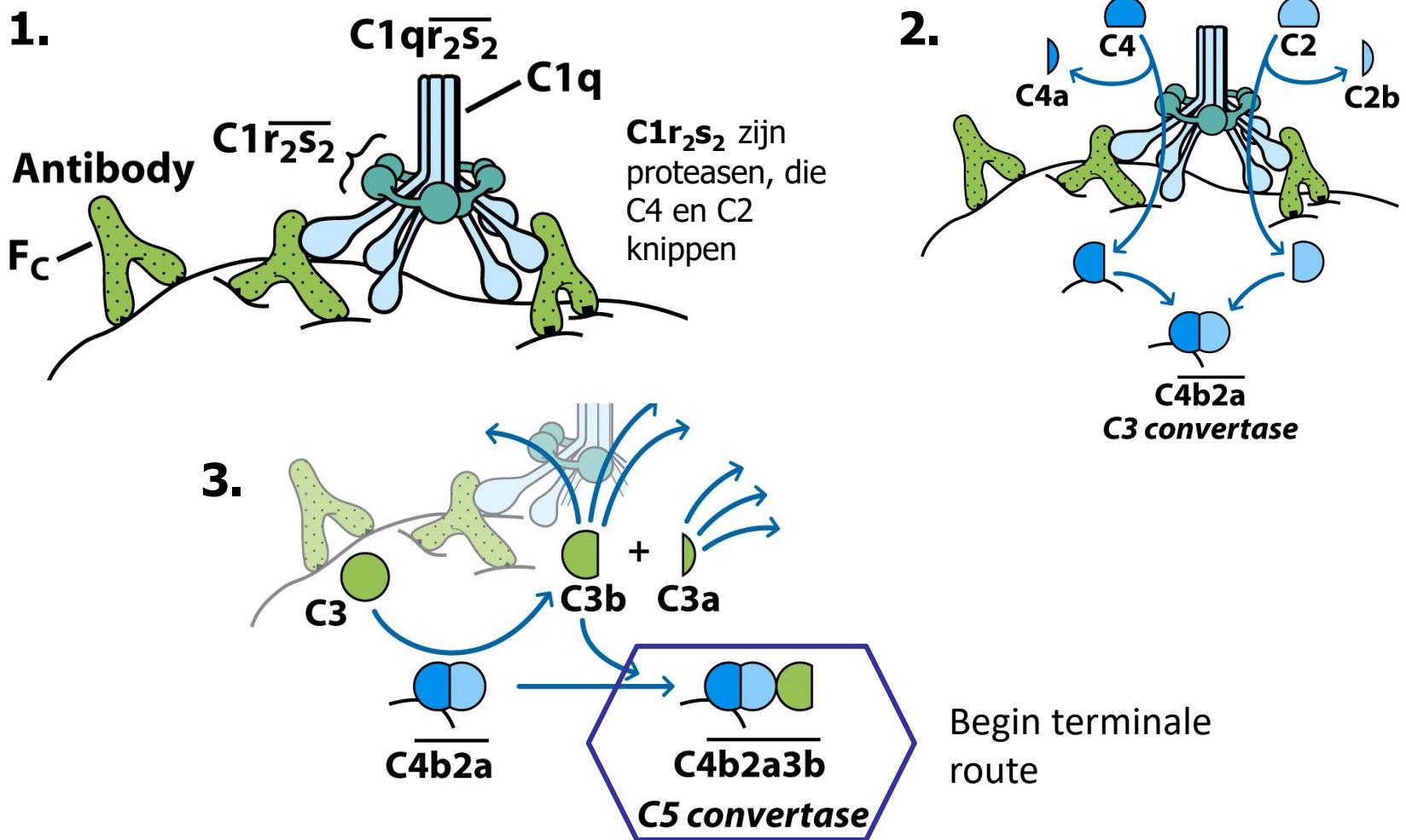
- **Klassieke route**
 - Lectine route
 - Alternatieve route
- 
- Terminale route

De klassieke route

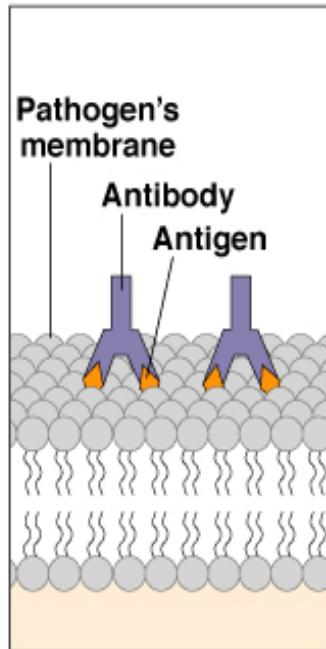
- C1 bestaat uit C1q, C1r en C1s
- C1q bindt aan het Fc gedeelte van IgG of IgM
- C1q heeft 6 bindingsplekken
- C1r en C1s hebben proteaseactiviteit



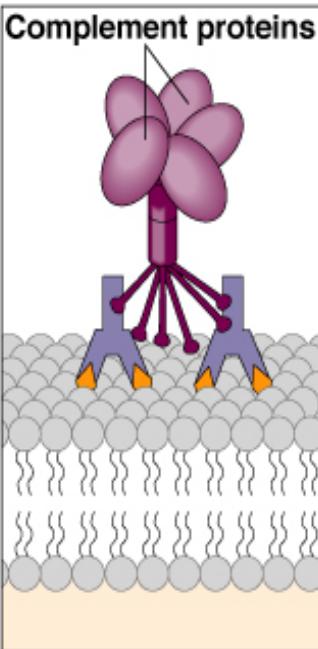
Klassieke route



IgM en IgG binden complement



① Antibody molecules attach to antigens on pathogen's plasma membrane.



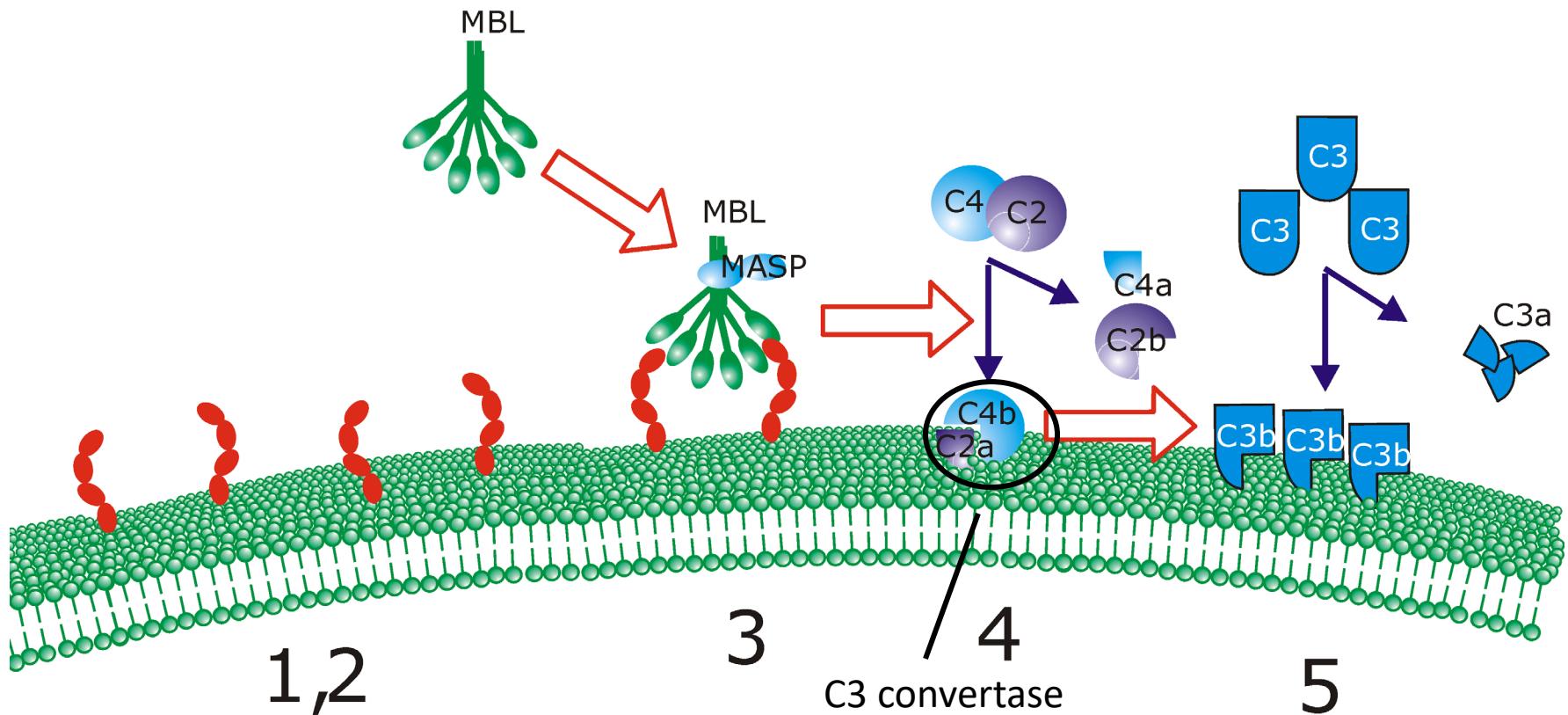
② Complement proteins link two antibody molecules.

- C1q heeft 6 bindingsplaatsen
- Waarom zijn er minder IgM moleculen nodig dan IgG om complement te binden?
- Gemiddeld 1000 IgG moleculen op de membraan zijn nodig om complement te activeren, terwijl 1 IgM molecuul al voldoende is!

3 routes van complementactivatie

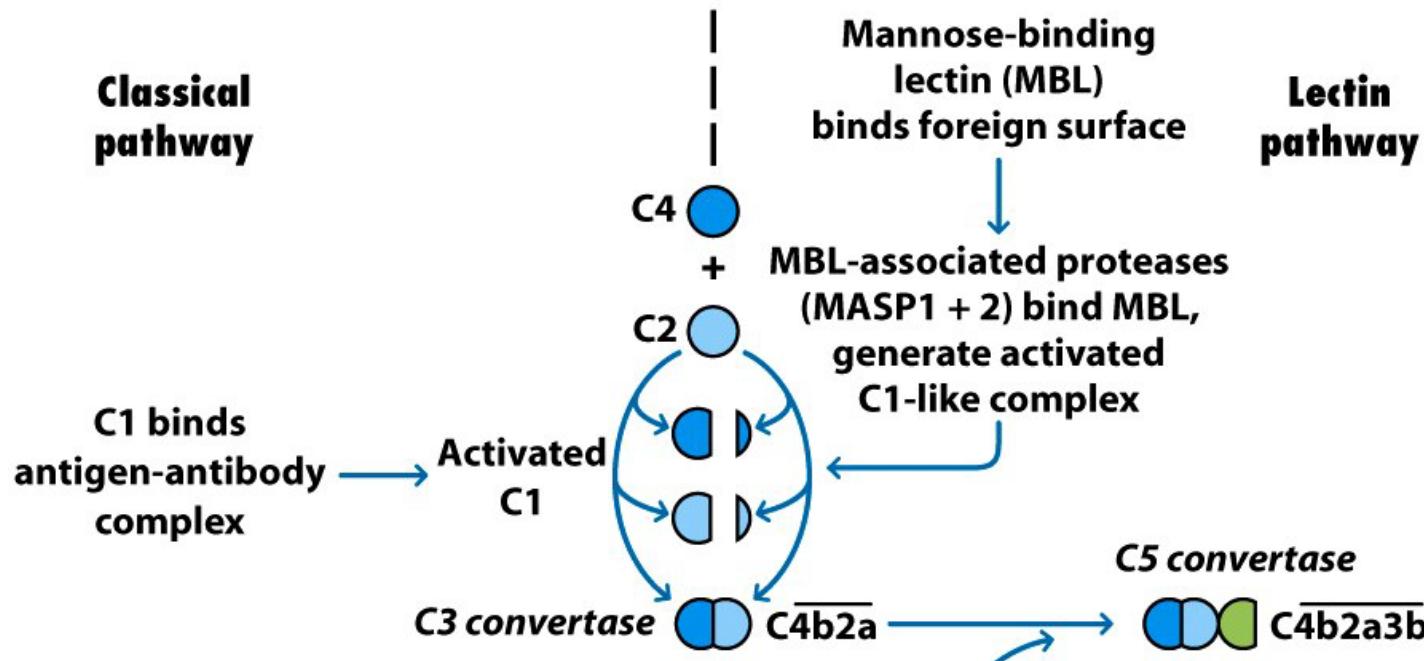
- Klassieke route
 - **Lectine route**
 - Alternatieve route
- 
- Terminale route

De lectine route



- Mannose Binding Lectin activeert de lectine route
- MBL bindt Mannose op micro-organisme

Lectine route lijkt sterk op de klassieke route



- MBL lijkt qua bouw en functie sterk op C1q
- MASP 1 en 2 lijken op C1r en C1s
- Zonder C1 toch splitsing en activatie van C4 en C2

3 routes van complementactivatie

- Klassieke route
 - Lectine route
 - **Alternatieve route**
- 
- Terminale route

De alternatieve route

1 C3 hydrolyzes spontaneously; C3b fragment attaches to foreign surface.

Bv. polysachariden in kapsels van bacteriën

2 Factor B binds C3a, exposes site acted on by factor D. Cleavage generates C3bBb, which has C3 convertase activity.

3 Binding of properdin stabilizes convertase.

4 Convertase generates C3b; some binds to C3 convertase, activating C5' convertase. C5b binds to antigenic surface.

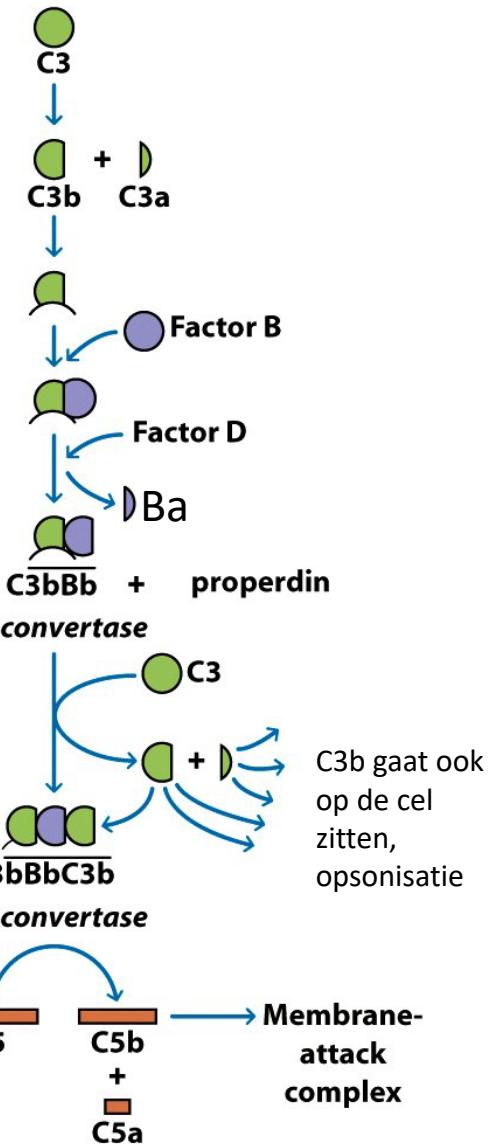
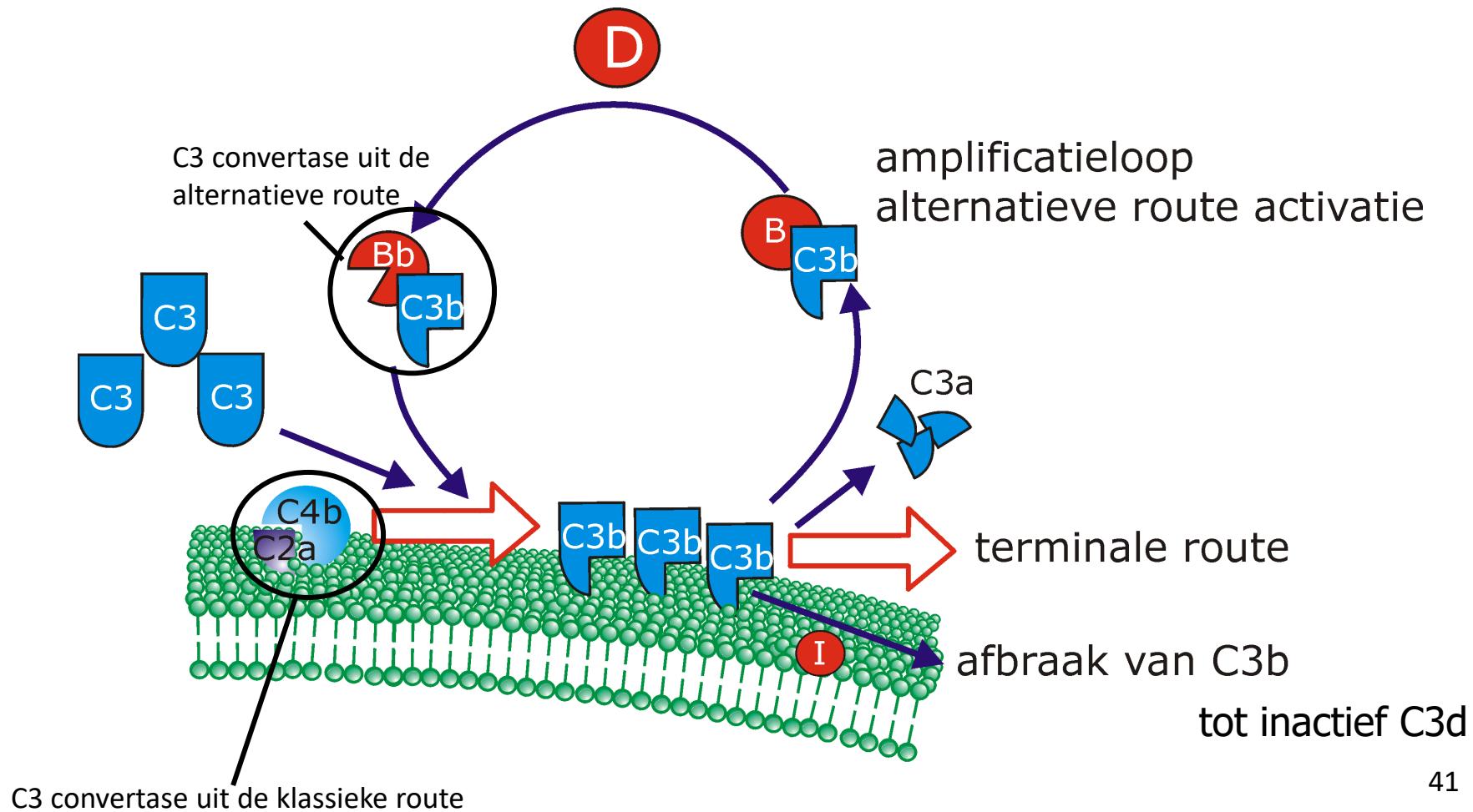


Figure 7-7
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

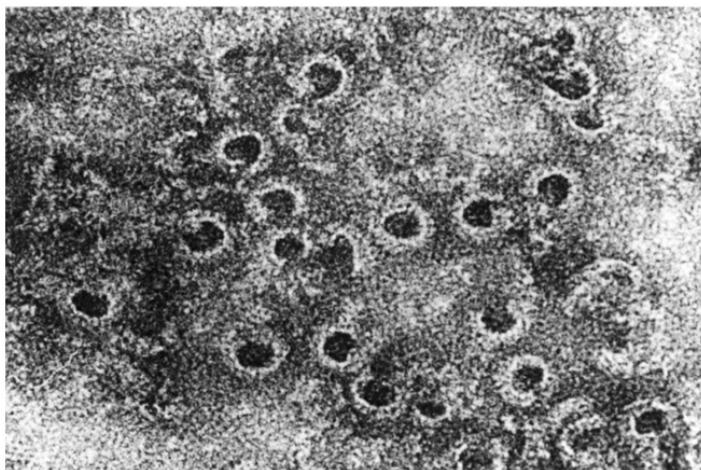
Alternatieve route



3 routes van complementactivatie

- Klassieke route
 - Lectine route
 - Alternatieve route
- 
- Terminale route**

Terminale route



- Gaatjes in de membraan door MAC (Membrane-Attack Complex)
- Flip-flop mechanisme zorgt ervoor, dat cellen makkelijker gefagocyteerd worden

5

C5b binds C6, initiating the formation of the membrane-attack complex.

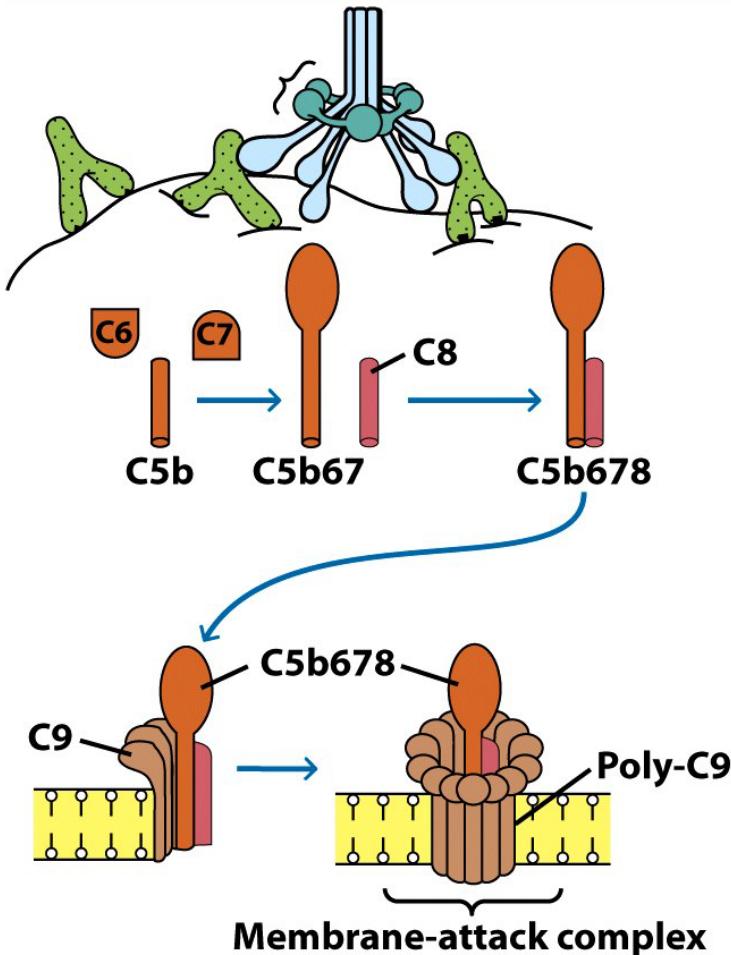
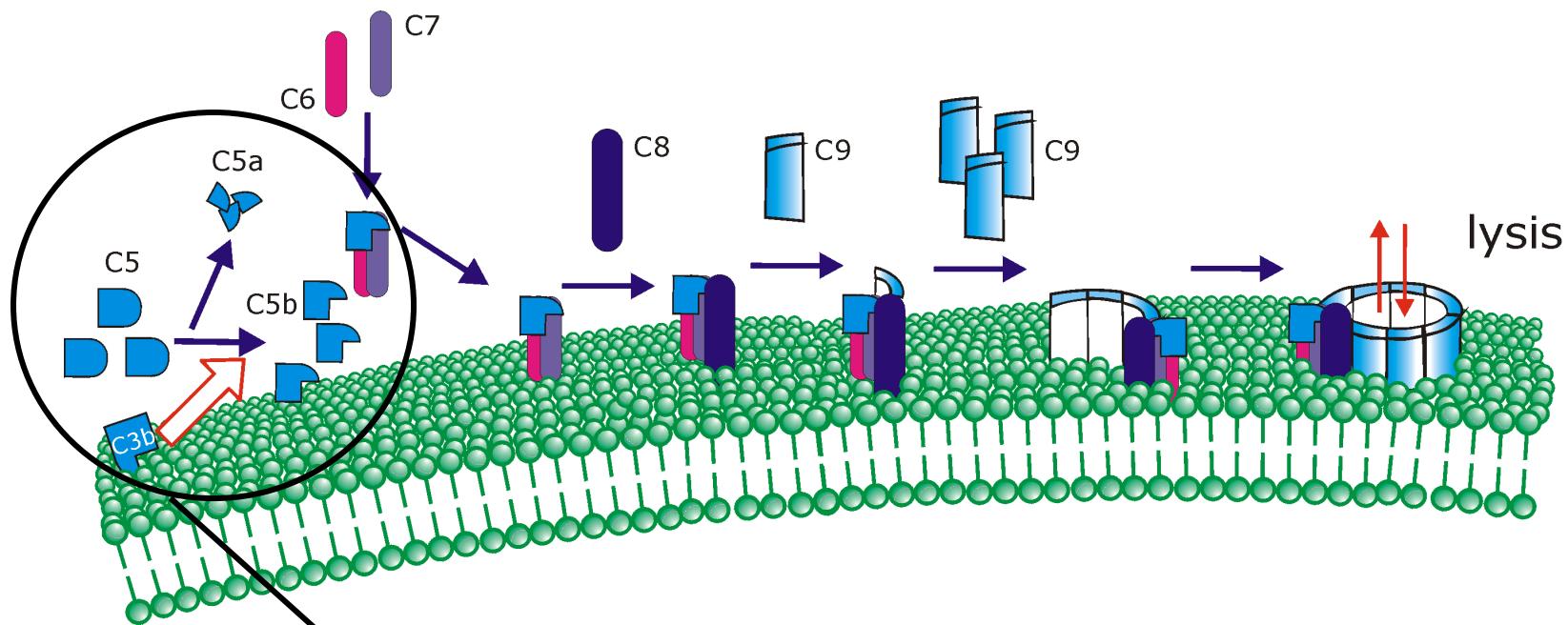


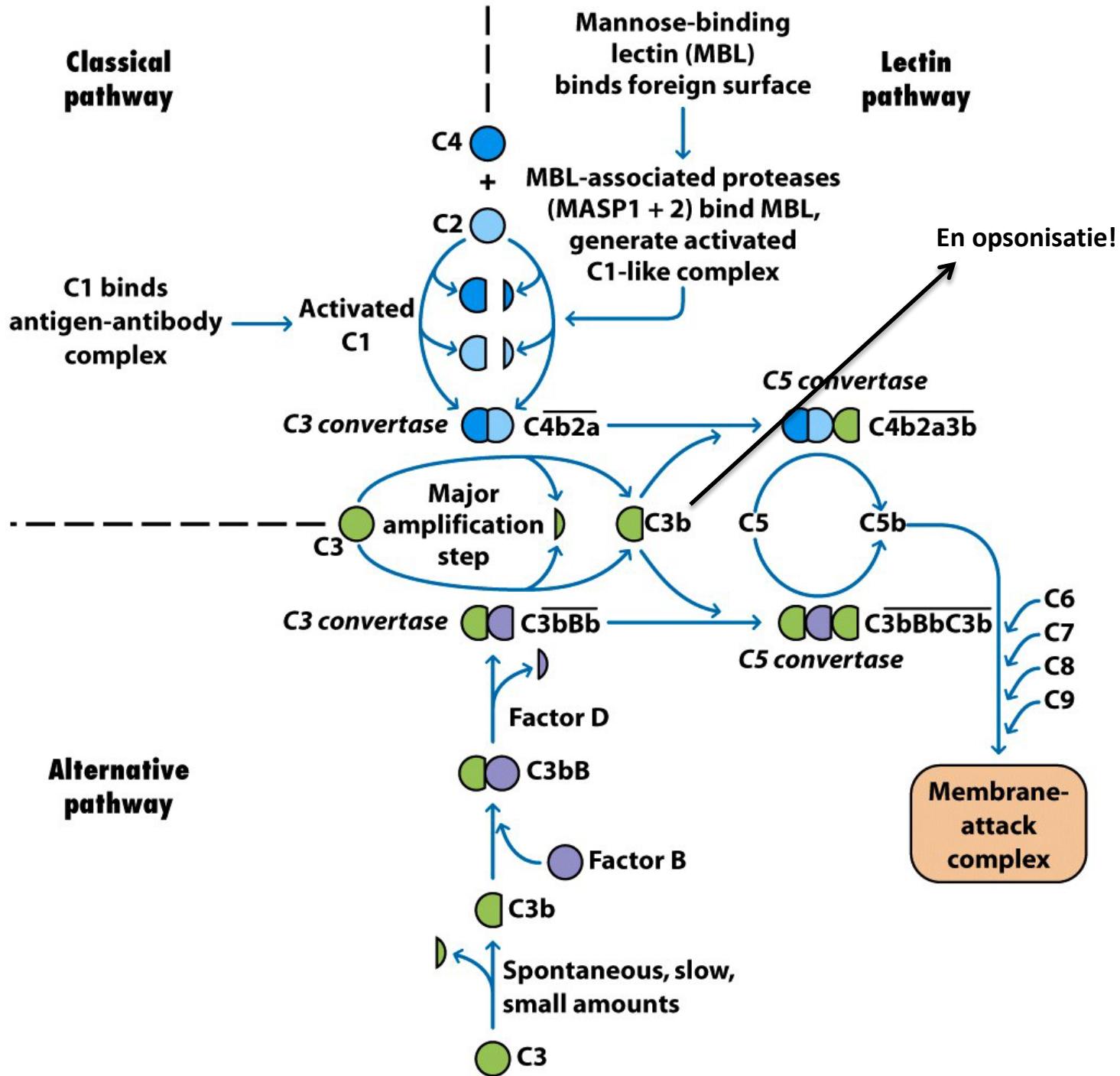
Figure 7-5 part 5
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Terminale route

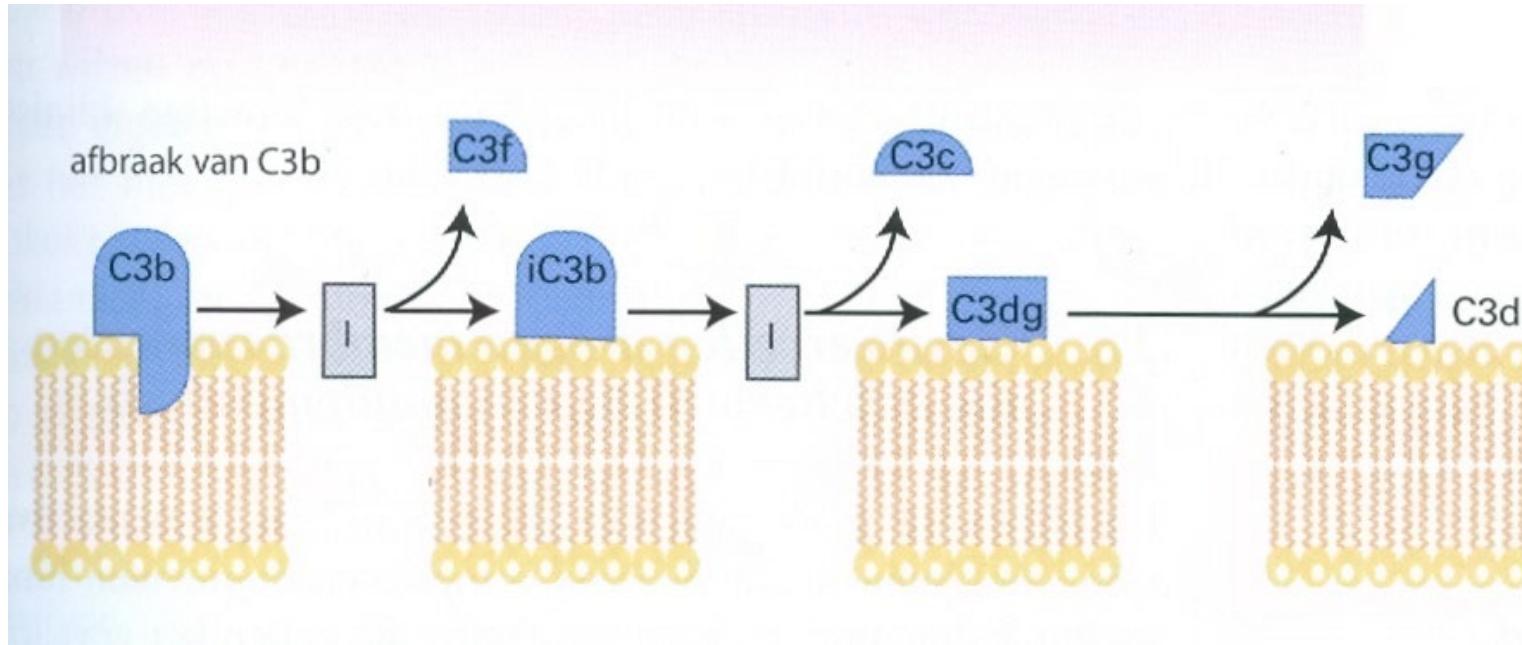


Hier staat het goed! C5a is het kleine fragment (anafylatoxine) en C5b is een eiwit dat de C6 bindt etc.

Complement activatie in drie routes



Het lot van C3b



- C3b wordt afgebroken door factor I
- iC3b is een stabielere vorm van C3b
- B cellen hebben een receptor voor C3dg en C3d en binding verhoogt de antilichaam productie

(i)C3b receptoren

- Zie tabel 2.2 (geen details)
- Erythrocyt brengt immuuncomplexen (Icx) naar de macrofagen in lever en milt via de C3b receptor (CR1)

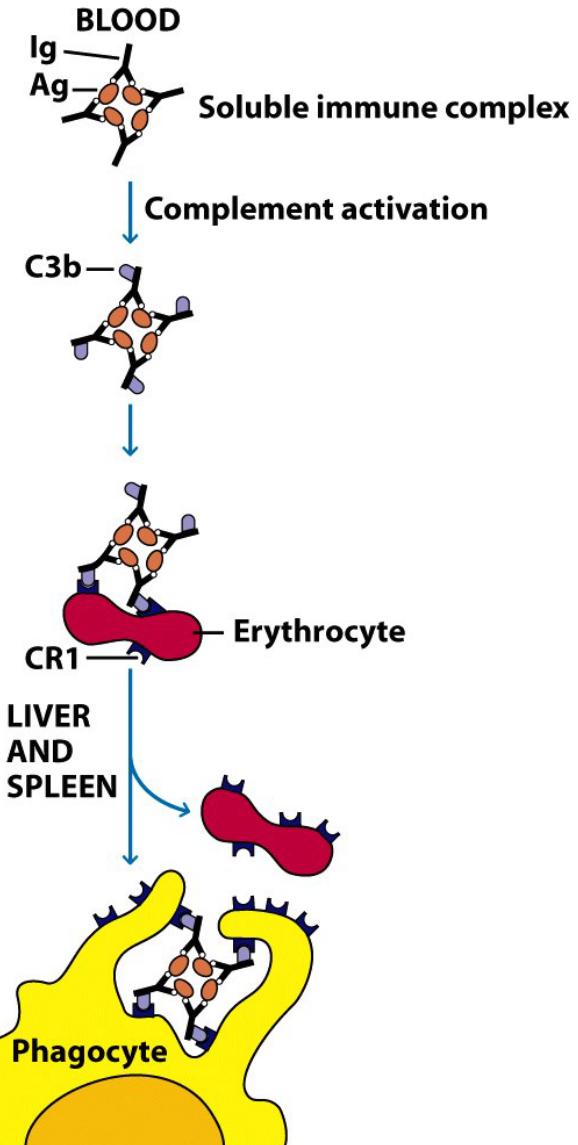
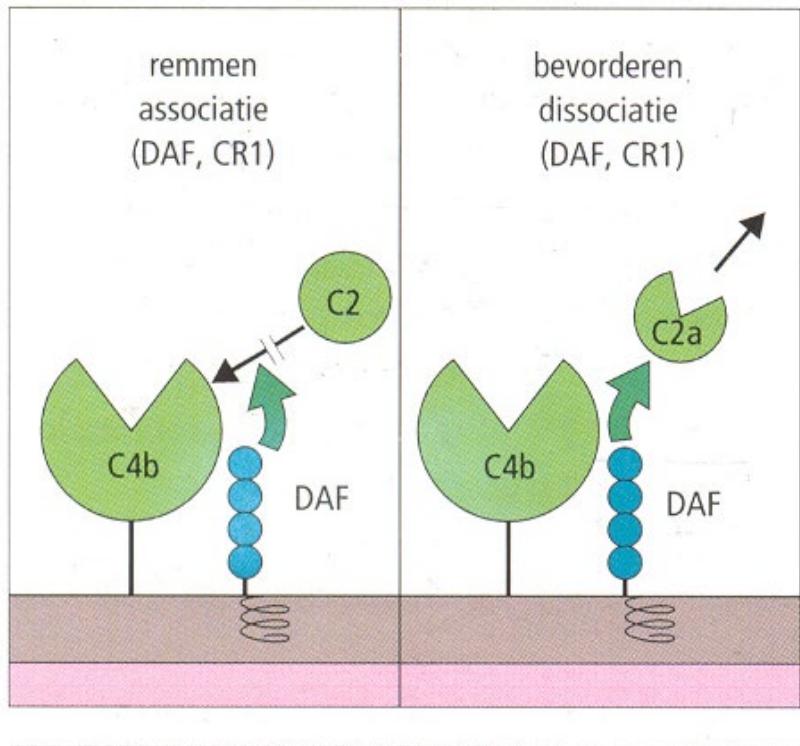


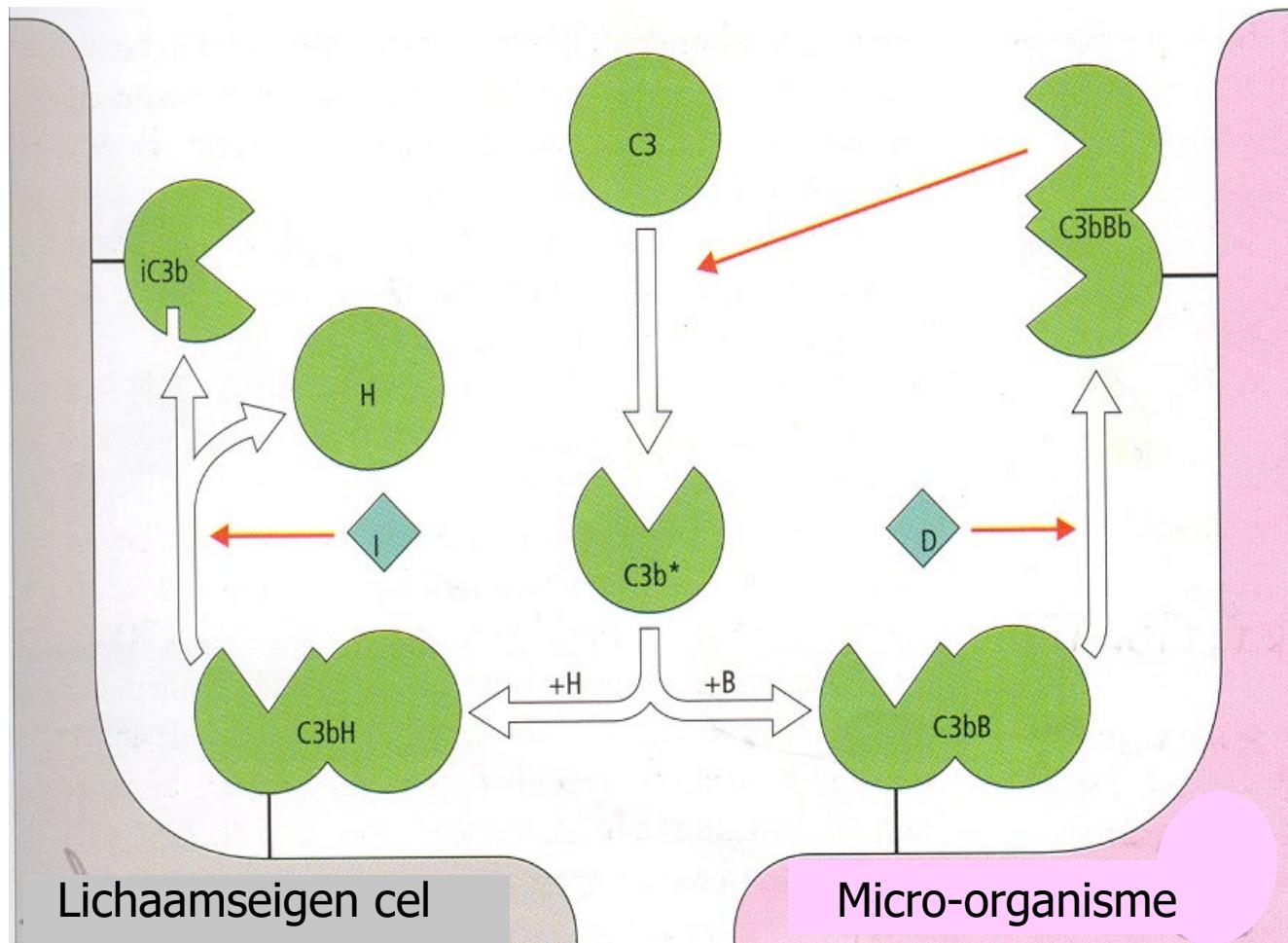
Figure 7-15
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Remmers van het complementsysteem



DAF (=Decay Accelerating Factor) zorgt ervoor, dat het C3-convertase niet kan ontstaan en/of wordt afgebroken

Remmers van het complementsysteem



Factor H versnelt de afbraak van C3b tot C3d op lichaamseigen cellen

Multiple choice vraag:

Welke factor(en) is/zijn (een) C3 convertase(s):

- A. C4b2a
- B. C3bBb3b
- C. C4b2a3b
- D. (A) en (B) beide
- E. (B) en (C) beide

Multiple choice vraag:

Wat hoort NIET in het rijtje thuis :

- A. Factor H**
- B. Factor I**
- C. Factor B**
- D. DAF**
- E. Homologe Restrictie Factor**

Multiple choice vraag

Wat is GEEN functie van het complement?

- A. Lysis van bacteriën
- B. Opsoniseren van micro-organismen
- C. Aantrekken van ontstekingscellen
- D. Opruimen van immuuncomplexen
- E. Het zijn allemaal WEL functies van het complement