

## PBL 2: Virus och Adaptiva immunförsvaret

# Dagordning

### 10:20-10:50 Adaptiva Immunförsvaret

- Adaptiva aktivering  
MHC, APC, T-Celler, B-Celler
- Adaptiva immunförsvarets roll
- Immunologiskt minne

**15 min PAUS**

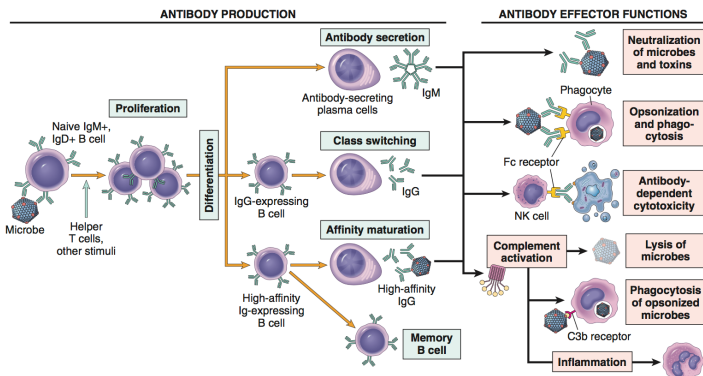
## 11:05 - 12:00 Virus

- Struktur och klassificering
  - Hölje, Kapsid, Nukleinsyra
- Virusets Nukleinsyra
- Livscykel och spridning
  - Antivirala, var? Kort.
- Genetisk variation, hur?
- Infektionen och kroppens svar
  - Akut, Kroniskt, latens
  - Patogenes, vad orsakar viruset?
  - Symptomer
  - Karcinogena
- Influenzaviruset
- Immunisering, vacciner
- Fallet och labtester

## B-Celler

## Antikroppar

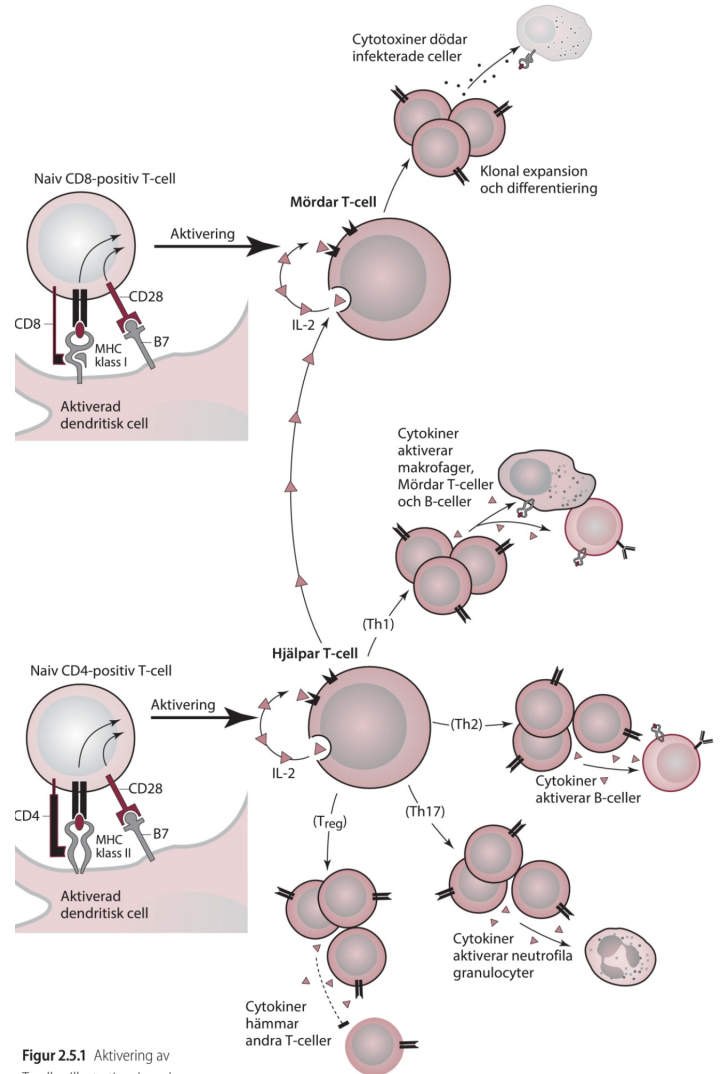
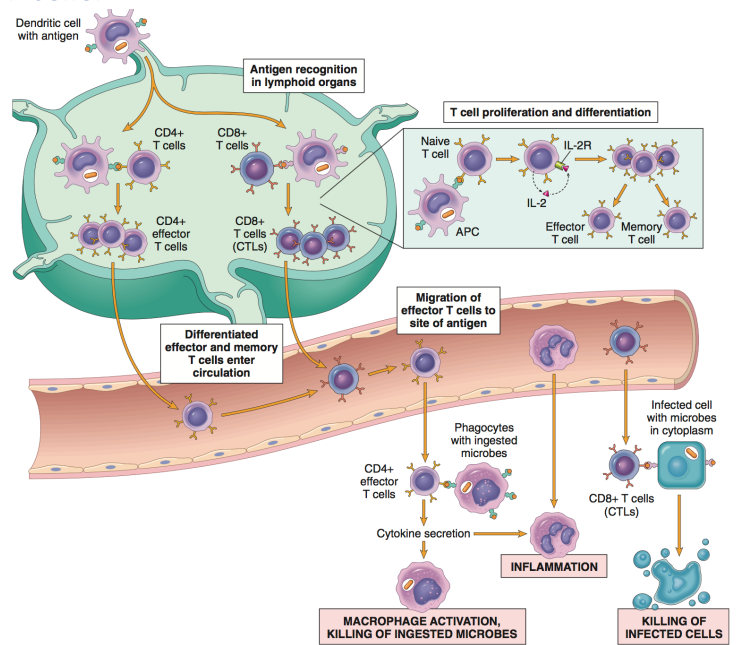
- Neutralisera mikrober och toxin
- Opsonisering och fagocytos
- Antikroppsberoende cytotoxicitet (NK-cell dödande)
- Komplementaktivering (Lysering, Opsonisering, Inflammation)



En 70-årig man vaccineras mot influensa. En månad senare smittas han av influensa A-stam som ingick i det vaccin han hade fått. Vilken av följande celler är avgörande för att förhindra att mannen nu insjuknar i en svår pneumoni?

- Mastcell
- Minnescell
- Makrofag
- NK-cell

T-celler



**Figur 2.5.1** Aktivering av T-celler. Illustration: Lena Lyons.

## Adaptiva immunförsvarets roll

Antikroppar (B-celler) skyddar mot primärinfektionen medan Cytotoxiska (T-Celler) minimerar den pågående infektionen.

## Immunologiskt minne

Att vi sparar minnes-celler för att snabbt aktivera dem igen inför nästa infektion.

## Struktur och klassificering

**Typ av nukleinsyra** (DNA, RNA, ss, ds, positiv, negativ)

**Kapsidens symmetri:** Helikal, Ikosahedral, Komplex

Om den har **hölje**

**Storlek** på virion och kapsid

## Virusets Nukleinsyra

### Virustyper

RNA: Vanligare, eget polymeras, mutationer, känsligare

DNA: Större, nyttja cellen, stabilare, lättare känna igen

Retro-virus: RNA → DNA omvänd transkription

### Virusgenomets egenskaper

- Små, kompakta för att minska volymen
- Använder överlappande läsramar och alternativ spliting av det primära transkriptet
- Transkription går i båda riktningar
- Ofta saknas introner

### Viktiga skillnader mellan DNA och RNA virus

- RNA virus har högre mutationsfrekvens än DNA virus
- Virus RNA kan inte integrera direkt med cellulära genomet
- DNA är mer stabilt än RNA. Detta kan ge mer kronisk och vilade sjukdomar, då det överlever bättre
- Specificiteten för art är mer uttalad hos DNA-virus. RNA virus ger därför influensa mer som påverkar flera arter.

## Livscykel och spridning

1. Protein på virus träffar cellreceptor. Här gäller stor cell och organ specificitet. DNA virus är mer specifika än RNA.
2. Ta sig igenom cellmembranet. Nakna virus bildar en buktning (coated pit) som klär runt viruset i endsome via endocytos. Receptormedierad endocytos. Virus med hölje fuserar istället och smälter in i cellen.
3. I cellen klär den av sig kapsiden och nukleinsyra kommer ut
4. Transkription av nukleinsyra till mRNA
5. Translation och skapar viruset proteiner
6. Replikation av nukleinsyra så att man får nya genom för nya virus.
7. Mognad till en viruspartikel med Kapsid och innehåll.
8. Frisätts. Sprängs cellen blir det inga höljen. Frisätts virus genom avknoppning får det hölje. Ibland fortsätter mognaden här efter.

### Infästningen med eller utan hölje

**Med:** Fusera eller endosom

**Utan:** Fusion genom sporbildning => Endosom

**Replikationsstadier:** Tidiga (Regulatoriska), Sena (struktur)

**Virusberoende virus** Hepatit D använder Hepatit B kapsider

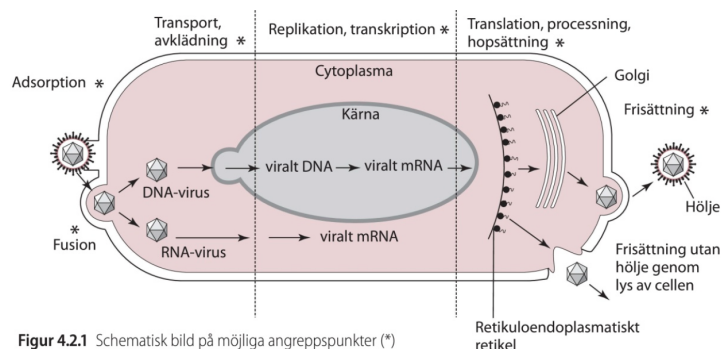
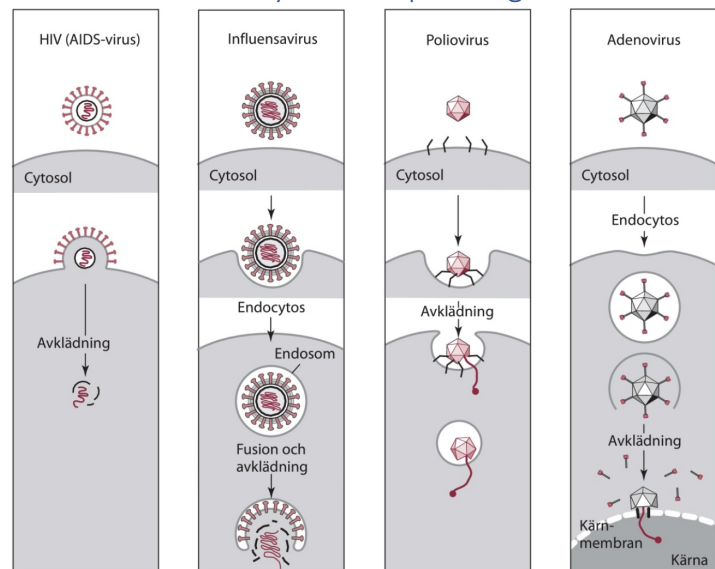
**Viruelsen:** Promotorer, Regulatoriska gener, S-fas

(Syntetisering), Nukleotider (Bryta ner DNA)

### Virulens

- Promotorsekvenser
- Regulatoriska gener uttrycks tidigt
- Sätta cellen i S-fas (Syntetisera)
- Ökad nukleotiders tillgänglighet (Bryta ner DNA)

## Livscykel och spridning



Figur 4.2.1 Schematisk bild på möjliga angreppspunkter (\*)

## Genetisk variation

**Rekombination:** HIV

**Reassortment:** Influensa

**Mutation:** Felavläsningar som leder till förändring

**Antigen Drift:** Mutationer kring H gör att antikroppar inte känner igen. Bidrar till nya vacciner varje år för influensa.

**Antigen Shift:** Infektion av två virus, olika typer kan byta subtyp. Grisvirus kan börja smitta människa. Pandemi.

## Infektionen och svar från kroppen

**Akut, Kronisk, Latent**

**Patogenesen** - Exempel på skador orsakade av virus

- Virus ger direkt cellskador
- Immunförsvaret skadar de egna cellerna genom Cytotoxiska T-celler dödar dem.
- Interferon/cytokin-symptom
- Effekten av inflammatoriska reaktion
- Sekundär effekt av cellskador (t.ex. Ciliecellskador)
- Transformation av celler, vissa är onkogen och bidrar till cancer.
- Toxin som produceras

**Symptom;** Cytokinerna, Immunförsvaret angriper egna celler.

**Karciogena virus:** P53, Tillväxtkontrollen, Kronisk inflammation (cellproliferation).

## Immunisering och Vaccin

Det är mot H och N delarna som vi får ett immunologiskt minne mot influensan, saknas immuniteten är det de cytotoxiska T-cellerna som är av största vikt för att få slut på infektionen.

**Passiv immunitet:** Kortvarig (veckor)

- Naturlig: Modersmjölk.
- Artificiell: Antikroppar

**Aktiv immunitet:** Långvarig (år)

- Naturlig: Fått infektion
- Artificiell: Vaccin

**Levande Vaccin:** Försvagade, ger lägre infektionsgrad (Barn vaccin)

**Avdödade vaccin:** Hepatit A/B

**Subkomponent vaccin:** Delar av toxiner

**Rekombinerat vaccin:** Bakterier odlar delar av smittämnet

**Det har visats att det är osannolikt att ett vaccin kommer att stimulera ett T-cellssvar om inte även antigenpresenterande celler aktiveras. Sådan aktivering kan stimuleras genom tillsats av en substans som ges tillsammans med vaccinet. Vilken av nedanstående substanser kommer mest sannolikt att ge denna effekt?**

- **Adjuvans**
- Immunoglobulin
- Histamin
- Kemokin
- Interferon

## Influensaviruset - Ortomyxovirus

Symptom av Mediatorer, Interferoner och Cytokiner  
ssRNA hög smittsamhet i luft. Typ A och B av viruset är influensa.  
Replikerar sig i kärnan.

Hög förändringshastighet genom mutation och rekombination av H (Hemagglutinin) och N (Neuroamidase). Egentligen Fågelvirus.

Ibland korsar det barriär (Antigen shift) och ger pandemi. Mer ofta Antigen Drift och ger nya N/H.  
Plötsligt, feber, muskelsmärta, frysningar, huvudvärk, tappad aptit.

**H:** För fusion av membran och frisläppa RNA. Binder Sialinsyra på cellmembran.

**N:** Receptorförstörande protein som frigör från mucin och kan nå målcell. Angreppspunkt för Läkemedel mot influensa.

**Tillgängligt antiviralt ämne fungerar mot influensa genom?**

- Hämma Viralt DNA beroende DNA-polymeras
- Hämma viralt proteas
- **Hämma Viralt Neuroamidase**
- Hämma viralt omvänt transkriptas

## Fallet och labtester

Virusinfektioner som till exempel förkylningar, ger för det mesta ingen eller bara en liten höjning av CRP. Kraftiga virusinfektioner som influensa kan däremot ge ett CRP-värde över cirka 50 mg/L. Bakteriell lunginflammation ger ofta CRP-nivåer över 100 mg/L.

Tops från smittställe (svalg) => Ner i provrör => Se färg

Viruset ändrar sig snabbt (Influensa) och därför räcker inte vaccination eller att man varit smittad tidigare år.

**Den cytokin som direkt leder till en höjning av kroppstemperaturen är:**

- IL-10
- TGF-Beta
- IL-4
- IL-5
- **IL-6**

**Vilken förändring krävs hos Influensa A-virus för att förutsättning för en pandemi ska uppstå? Förklara varför dessa förändringar kan leda till Pandemi.**

Antigen skifte vilket innebär att ett ofta humant influensavirus byter gensegment med virus från t.ex. fåglar eller grisar och därmed ger upphov en ny influensavariant mot vilken flockimmunitet saknas i humana populationen.

**Möjligheter finns för vaccinprofylax mot influensa. Är jag skyddad mot årets influensa om jag lät vaccinera mig för tre år sedan? Förklara.**

Sannolikt inte eftersom influensaviruset är underkastat av antigen drift, vilket innebär att mutationer i virusgenomet som ständigt introduceras av viruspolymeraset kan ändra de antigena egenskaper hos de virusproteiner mot vilket vaccinet inducerar immunologiskt svar.