**LA1** - Lærerark

105

# Dette arket inneholder mer informasjon

**for lærere og er utviklet for å brukes sammen med e-Bug-vaksineanimasjonen.**

**Animasjonen er delt i tre klipp.**

### Klipp 1 Innledning:

**For å forstå hvordan vaksiner virker, trenger vi først å vite hvordan immunforsvaret fungerer, og hvordan vaksiner stimulerer immunforsvaret til å beskytte mot smittsomme sykdommer. Denne korte**

**animasjonen beskriver hvordan immunforsvaret bekjemper infeksjon, og forklarer hvordan det reagerer på en vaksine. Immunforsvaret funksjon er å skille fremmedlegemer fra stoﬀer som er en del av våre egne organer. Den delen, eller de delene, av fremmedlegemer som immunforsvaret gjenkjenner, er kjent som antigener. Antigener ﬁnnes på bakterier, på virus og på fremmede celler fra transfusjoner eller organtransplantater. Antigener kan også være kjemikalier som giftstoﬀer eller bestanddeler**

**i vaksiner.**

### Medfødt immunitet:

**Kroppens første forsvarslinje mot fremmedlegemer er de forskjellige fysiske barrierene den har for å hindre at de trenger inn. Dette omfatter tårer, magesyre, huden og små hår som heter cilia. Hver av disse barrierene har en spesialisert oppgave som blir forklart nedenfor:**

* **Hud: Huden utgjør en fysisk barriere for kroppen vår. Patogener (mikroorganismer som forårsaker sykdom) kan trenge inn gjennom denne barrieren når huden er ødelagt, irritert eller skadet av kutt og sår.**
* Tårer: Øyet har en mekanisme der det renser seg selv ved å forﬂytte stoﬀer gjennom blunking.

Fukthinnen over øyet kan fange stoﬀer som støv. Når vi blunker, kan vi ﬂytte det ut i øyekroken

**der det kan fjernes. Tårene våre inneholder også enzymer som lysozym og amylase. De kan drepe noen bakterier og gi et ekstra beskyttelsesnivå.**

* **Magesyre i magesekken: Syren i magesekken hjelper fordøyelsen og dreper dessuten visse patogener. Patogener som ikke blir drept av denne syren, kan potensielt forårsake sykdom, f.eks. Salmonella som forårsaker matforgiftning.**
* **Cilia: Cilia er små hår langs luftveiene i nesen og lungene. Disse hårene er plassert ved siden av slimhinneceller som utskiller slim. Slimet kan fange partikler vi puster inn, bl.a. bakterier og virus. Når hårene beveger seg i nesen, stimulerer det til å nyse, og i lungene kan de forﬂytte slimet til halsen der det kan hostes ut eller svelges ned.**

**Men hvis disse barrierene blir brutt, for eksempel av bakterier som kommer inn i kroppen gjennom huden, møter antigenene store celler som heter makrofager, og som bor i huden. Ordet makrofag betyr**

**«storeter». Hvis en makrofag gjenkjenner antigenet som noe fremmed og ikke noe «eget», omslutter den det i en prosess som heter fagocytose, og kan ødelegge det. Betennelse på stedet gjør også at det frigjøres små proteiner som heter cytokiner, og som bidrar til å regulere immunresponsen og tiltrekke seg ﬂere makrofager fra blodomløpet til stedet. Denne første og umiddelbare reaksjonen er kjent som medfødt immunitet. Selv om den er rask, er den ikke-spesiﬁkk. Den er den samme for alle antigener,**

**og immunforsvaret husker ikke noe fra møtet med antigenet.**

**Smittevern: Vaksiner**

105

**LA1** - Lærerark

106

De forskjellige immunforsvarene utføres av forskjellige immunceller. Det medfødte immunforsvaret består av leukocytter og andre celler som naturlige dreperceller.

Leukocytter omfatter makrofager og nøytroﬁler, og den viktigste egenskapen til disse cellene er at de kan utføre fagocytose. Fagocytose føre til at fremmedlegemene blir ødelagt ved at det nedbrutte materialet blir smeltet sammen med lysosomet. Lysosomet tilbyr krevende forhold for å drepe patogenet. Dette omfatter blant annet bruk av spesialiserte lysosomale enzymer og svært sure forhold.

Naturlige dreperceller dreper andre celler som er «stresset», f.eks. virusceller eller bakterieinﬁserte celler. Dette er en avgjørende del av det medfødte immunforsvaret siden noen bakterier og virus kan komme seg inn i celler og dermed «gjemme» seg for det medfødte immunforsvaret, f.eks. *meningokokker* og *mykobakterier*..

### Ervervet immunitet:

Noen ganger trenger den medfødte reaksjonen hjelp med å bli kvitt antigenet. I tillegg til fagocytose kan makrofager også frakte antigen til steder der en ervervet immunrespons kan aktiveres. Når makrofagen som bærer et antigen, kommer inn i lymfesystemet, beveger den seg mot de lymfoide organene, dvs. blant annet milten, mandlene, binyrene og Peyers plakk. Disse organene er rike på to typer spesialiserte hvite blodlegemer som heter lymfocytter. Disse lymfocyttene er også kjent som B-celler og T-celler, og de distribueres på strategiske steder gjennom hele kroppen, klare til å reagere på antigener. Det er også mange B- og T-celler som sirkulerer i blodet.

Det medfødte immunforsvaret stimulerer det ervervede immunforsvaret ved å vise de ervervede immuncellene antigenet som fremmedlegemet har. Disse cellene kalles derfor antigenpresenterende celler (APC). Dendrittiske celler og makrofager kan bære dette ut, og kan derfor også klassiﬁseres som APC. Dette skjer etter at APC har spredt seg gjennom lymfesystemet dit de spesialiserte ervervede immuncellene ligger.

Stimuleringen av lymfocyttene i lymfeknutene produserer imidlertid en sterk kaskade av lymfocyttaktivering siden én APC-celle kan stimulere mange B- og T-celler. T-celler er spesiﬁkke celler som deltar i den cellemedierte reaksjonen, og B-celler er celler som deltar i væskeimmunresponsen.

## Smittevern: Vaksiner

106

**LA1** - Lærerark

107


#### **Klipp 2**

B-celler og T-celler: B- og T-celler har forskjellige funksjoner. B-celler reagerer på frie antigener eller antiger som er på overﬂaten av organismer som sirkulerer utenfor og mellom celler i kroppen. Dette omfatter de ﬂeste typer bakterier. Men de kan ikke gjenkjenne antigener inne i celler som virusproteiner eller visse bakterier som *meningokokker* og *Mykobakterier* som har tilpasset seg til å leve i celler og dermed gjøre det vanskelig for immunforsvaret å oppdage dem.

B-celler produserer spesiﬁkke antistoﬀer ved å interagere med antigenet som presenteres av en APC. Antistoﬀer er en supplerende match til antigenet og stimulerer til at fremmedlegemet blir drept/fjernet.

B-celler produserer antistoﬀer, men de ﬂeste antigener stimulerer ikke B-celler til å produsere antistoﬀer uten hjelp av T-celler. Reaksjonen på disse antigenene kalles derfor T-celle-avhengig. I motsetning til

B-celler kan T-celler gjenkjenne intracellulære antigener, forutsatt at de er uttrykt på celleoverﬂaten. T-celler produserer ikke antistoﬀer, men de utskiller cytokiner som påvirker andre immunceller.

#### **Væskerespons:**

1. celler sirkulerer med et molekyl av et tredimensjonalt protein som heter antistoﬀer på overﬂaten. Antistoﬀene, også kjent som immunglobuliner, har antigenbindingssteder der proteinmolekylene er foldet på en slik måte at de danner en tredimensjonal spalte der bare antigener med en tilsvarende form kan binde. Det er også et bindingssted for makrofager og nøytroﬁler. Den delen av antigenet som binder til antistoﬀene, er kjent som epitopen.

Når et av antistoﬀmolekylene har en overﬂatereseptor med nøyaktig riktig form for å gjenkjenne antigenet, binder det til det som en nøkkel i en lås. B-cellene blir deretter betydelig større og blir til plasmaceller som er antistoﬀer som produserer celler som kan produsere opptil 100 000 antistoﬀmolekyler per minutt. Antistoﬀmolekylene de produserer, har reseptorer med samme form som gjenkjenner antigenet i utgangspunktet, og dette er kjent som væskeresponsen. Første gang en infeksjon eller et vaksineantigen blir påstøtt, kalles antistoﬀene som produseres, immunglobulin M eller IgM. IgM sirkulerer som fem sammenbundne molekyler med i alt ti bindingssteder for rask og eﬀektiv binding til antigen. Hvis det samme antigenet påstøtes igjen, skifter antistoﬀklassen til immunglobulin G (IgG). Dette er kjent som klasseskifte. Klasseskifte betyr at antistoﬀenes generelle struktur forandrer seg bortsett fra antigenbindingsdomenet som forblir det samme for å passe med antigenet.

## Smittevern: Vaksiner

107

**LA1** - Lærerark

108

Når et antigen binder til et antistoﬀ, kan det skje tre ting:

* 1. Bindingen av antistoﬀet til antigenet vil immobilisere fremmedlegemet og nøytralisere det. Dette er tilfelle for giftstoﬀer og andre skadelige stoﬀer.
	2. Antistoﬀene omgir fremmedlegemet, som kan immobilise det klart til fagocytose av en celle som en makrofag. Immunglobulin G (IgG).
	3. Komplementsystemet er aktivert. Komplementsystemet er en viktig del av væskeresponsen. Etter at antistoﬀer har bundet til fremmedlegemet, kan komplementsystemet feste seg. Komplementsystemet består av komplementmolekyler, dvs. proteiner som har proteaseaktivitet og kan bryte ned andre proteiner.

Bindingen av komplementmolekyler produserer en proteasekaskade der det ene komplementmolekylet bryter ned det neste og aktiverer dets proteaseaktivitet, slik at det kan bryte det neste komplement- molekylet osv. Resultatet av kaskaden er at det produseres molekyler som kan tiltrekke seg andre immunceller til stedet og dessuten øke den vaskulære permeabiliteten, slik at immuncellene kommer seg lett til stedet via vaskulaturen. Noen komplementmolekyler kan gjenkjenne karbohydratmolekyler på overﬂaten av bakterier uten behov for antistoﬀbinding, og noe komplementbinding kan faktisk medføre drap ved å forstyrre bakteriens plasmamembran..

#### **Cellemediert immunitet:**

Når celler inneholder intracellulære antigener, blir litt av antigenet båret til celleoverﬂaten ved hjelp av molekyler som er en del av det store histokompatibilitetskomplekset eller MHC. T-celler kan gjenkjenne en kombinasjon av MHC-molekylet og antigenet. Når T-cellene binder til MHC-antigenkomplekset, blir de aktiverte T-cellene større, og de multipliserer seg og utskiller cytokiner som deretter kan påvirke andre immunceller i nærheten og andre giftige molekyler som granulysin. Granulysin frambringer apoptose i den inﬁserte cellen ved å lage hull i membranen. Hullene gjør da at uregulert ion, vann og molekyl kan komme inn i cellen og forårsake cytolyse (osmotisk lyse av cellen).

Det er forskjellige typer T-celler, bl.a. celler som kan ødelegge en inﬁsert celle kjent som cytotoksiske T-celler. En annen type, kjent som hjelper-T-celler, kan stimulere B-celler til å produsere antistoﬀ.

Når et antigen binder til antistoﬀreseptoren på en B-celle, blir litt av antigenet også tatt opp i cellen og presentert for B-celleoverﬂaten av et MHC-molekyl. Dette MHC-antigenkomplekset gjenkjennes av en T-celle, vanligvis en T-hjelpercelle, som utskiller cytokiner. I så fall bistår cytokinene B-cellene med å spre seg og danne identiske celler som produserer det samme antistoﬀet.

## Smittevern: Vaksiner

108

**LA1** - Lærerark

109

**MHC-plattformer kan også ha antigener som indikerer en svulstcelle. Til en viss grad kan immunforsvaret gjenkjenne unormale celler og fjerne dem ved å frambringe apoptose.**

### Klipp 3 Hukommelsesreaksjon:

**Noen av B-cellene stimuleres av T-cellene til å bli igjen som hukommelsesceller og huske møtet med antigenantistoﬀet. Når hukommelsescellene møter på antigenet igjen, enten som en naturlig infeksjon eller i en oppfølgingsdose med vaksine, produseres antistoﬀer med riktig spesiﬁsitet mye raskere og**

**i større antall enn hva som var tilfelle den første gangen. I motsetning til den første reaksjonen der kortvarig IgM blir laget, produserte antistoﬀet hovedsakelig IgG som varer lenger. Hver gang hukommelsescellene møte det samme antigenet, forsterkes immunresponsen. Fordi et patogen, eller**

**en vaksine, kan inneholde mange forskjellige antigener, stimuleres mange forskjellige B-celler samtidig, og mange forskjellige antistoﬀer kan produseres. Immunforsvaret vårt har en enorm kapasitet og kan lage milliarder av forskjellige antistoﬀer. Hvis forskjellige vaksiner gis samtidig, produseres forskjellige antistoﬀer samtidig også. På en lignende måte som B-celler blir det også laget T-hukommelsesceller som følge av det første møtet med antigenet. Når disse T-hukommelsescellene møter på antigenet igjen, kan de reagere raskere og mer eﬀektivt. De spesiﬁkke væske-, celle- og hukommelsesreaksjonene er kjent som ervervet eller adaptiv immunitet.**

### Vaksiner:

**Vaksinasjon stimulerer immunreaksjonene som nettopp ble beskrevet, men gjør altså dette uten de risikoene som er knyttet til selve sykdommen. Det virker ved å stimulere til dannelse av en gruppe hukommelses-B-celler og hukommelses-T-celler som skaper antigenspesiﬁkke reaksjoner som er raske nok til at sykdom forebygges hvis og når antigenet møtes. Det stimulerer også til produksjon av et antigenspesiﬁkt antistoﬀ, deriblant IgG, som vedvarer etter vaksinasjonen og gir et tidlig forsvar mot infeksjon. Kunnskap om hvordan vaksiner virker sammen med immunforsvaret gjør det mulig å forstå vaksineplanen bedre.**

**Når en person er vaksinert, er prosessene i immunforsvaret som stimuleres til å kopiere naturlig immunitet, antigengjenkjenning, antistoﬀproduksjon og dannelse av en hukommelsesreaksjon. Alt dette skjer uten sykdomsprogresjon. Vaksinen vil inneholde sykdommens antigen, eller en toksoid (en inaktiv versjon av et giftstoﬀ) hvis den aktuelle sykdommen skyldes et giftstoﬀ som difteri eller stivkrampe. I noen tilfeller kan vaksinen gis via nesespray som barneinﬂuensavaksinen. Da tas vaksinen opp via neseslimhinnen.**

**Antigenene i vaksinen gjenkjennes deretter av immunforsvaret som beskrevet tidligere, og tas opp av APC, og APC transporteres til lymfeknutene. Antigenet blir deretter presentert for B-celler som gjør at antistoﬀer blir produsert og hukommelses-B-celler og hukommelses-T-celler blir generert. Hvis den som blir vaksinert, deretter kommer i kontakt med det faktiske patogenet som bærer det samme antigenet, stimuleres en hukommelsesreaksjon som fører til at patogenet blir fjernet uten at sykdommen utvikler seg.**

**Vi får oppfriskningsvaksiner for å holde antallet sirkulerende antistoﬀer på et høyt nivå. Hvis vi ikke tar disse vaksinene, kan hukommelsesreaksjonen bli svekket og føre til at vi får sykdommen.**

Når det gjelder inﬂuensa, får vi vaksiner hvert år eller hver sesong fordi inﬂuensaviruset kan endre antigenene sine på overﬂate, slik at vi trenger en ny vaksine for de nye antigenene.

**Denne forandringen i antigener kan oppstå på én av to måter: antigenskift og antigendrift. Antigenskift skjer når to eller ﬂere forskjellige virusstammer kombineres til et nytt virus. Dette skjer hvis en person er smittet med forskjellige virus på én gang. Antigendrift skjer når antigenet på viruset gradvis forandrer seg over tid på grunn av en forandring i genmaterialet i viruset. Dette kan forekomme hvis genmaterialet gjennomgår en mutasjon.**

## Smittevern: Vaksiner

109

**LA1** - Lærerark

110

Hva er ﬂokkimmunitet, og hvorfor er det viktig?

En liten andel mennesker i alle befolkningsgrupper reagerer ikke på vaksiner og forblir ubeskyttet selv om de er vaksinert. Personer med alvorlig nedsatt immunforsvar kan dessuten ikke motta levende vaksiner. Derfor er disse personene avhengig av ikke å bli smittet i utgangspunktet. Hvis et tilstrekkelig antall personer er vaksinert i befolkningen, smitter ikke infeksjoner som kan forebygges med vaksine fordi de ﬂeste er immune. Personer som er mottakelige, er derfor indirekte beskyttet av at disse immune personene ﬁnnes. Dette er kjent som ﬂokkimmunitet. Det må være en høy vaksinasjonsgrad i befolkningen for å oppnå og bevare ﬂokkimmunitet og beskytte dem som ikke kan vaksineres.

De lyseblå person- ene er uvaksinerte og derfor ubeskyttede

Disse personene er omgitt av vaksinerte personer som er beskyttet

Derfor er denne uvaksinerte personen indirekte beskyttet

***References:***

***Gessner, B.D., Feikin, D.R. (2014) Vaccine preventable disease incidence as a complement to vaccine eﬃcacy for setting vaccine policy. Vaccine 30;32(26):3133-8***

***Malech, H.L., Deleo, F.R., Quinn, M.T. (2014) The role of neutrophils in the immune system: an overview. Methods Mol Biol. 1124:3-10***

***McIntyre, W.J., Tami, J.A. (1992) Introduction to immunology. Pharmacotherapy 12(2 Pt 2):2S-10S Web link Pasupuleti, M., Schmidtchen, A., Malmsten, M. (2012) Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. Crit Rev Biotechnol. 32(2):143-71***

***Storey, M., Jordan, S. (2008) An overview of the immune system. Nurs Stand. 23(15-17):47-56***

## Smittevern: Vaksiner

110