

Hudens immunförsvar

Kristina Eriksson

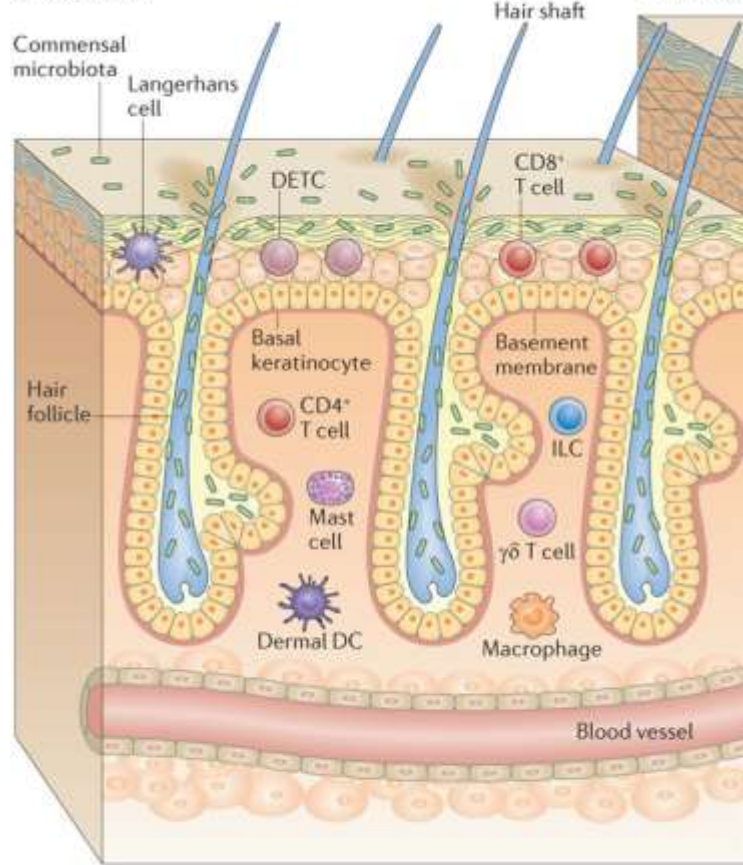
Avd. Reumatologi & inflammationsforskning

Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

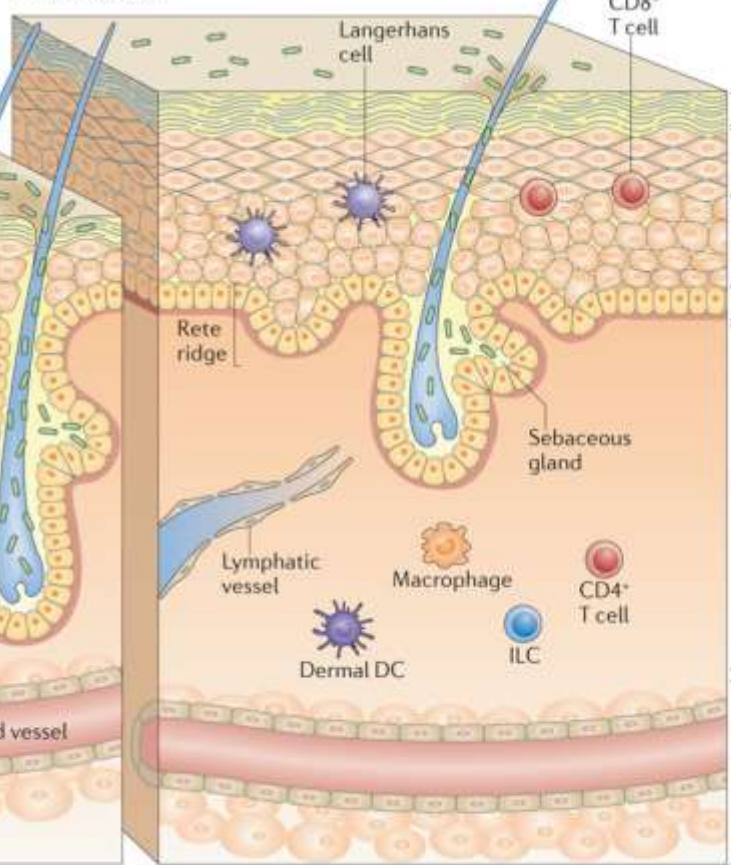
Klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Kristina.eriksson@microbio.gu.se

a Mouse skin



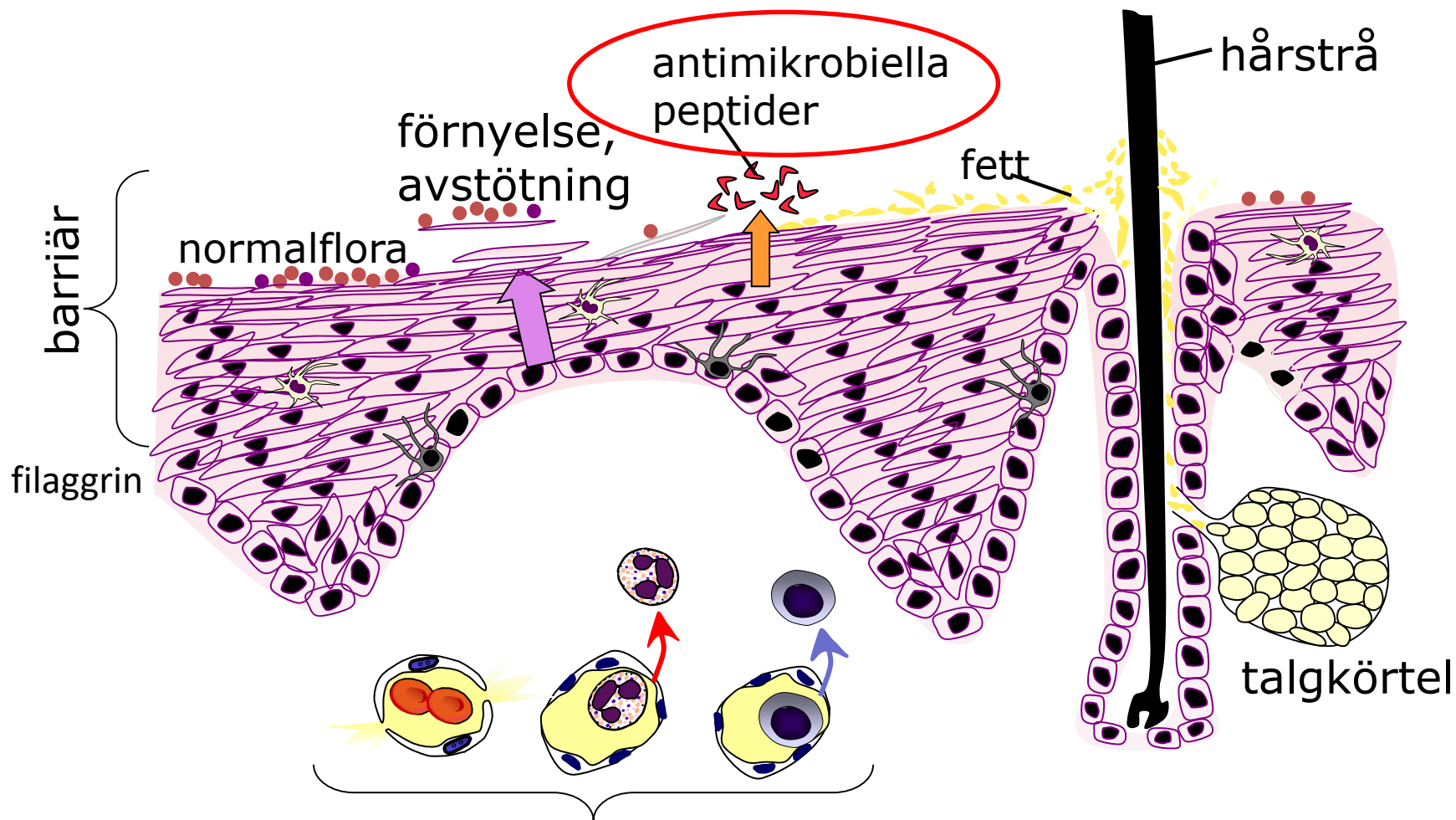
b Human skin



Stratum corneum
Stratum granulosum
Spinous cell layer
Basal layer
Epidermis
Dermis
Adipose tissue

Hudens barriär mot mikroorganismer

Kroppens största och mest utsatta yta



2:a linjens försvar/inflammation

Antimikrobiella peptider

- En tidig pionjär: Hans G Boman (1924-2008)
- Han funderade över hur insekter kunde skydda sej mot infektioner
 - saknar antikroppar och T-celler
- 1981 identifierade han små peptider hos silkesfjärilspuppor (*Hyalophora cecropia*) som kunde döda bakterier
 - Cecropiner

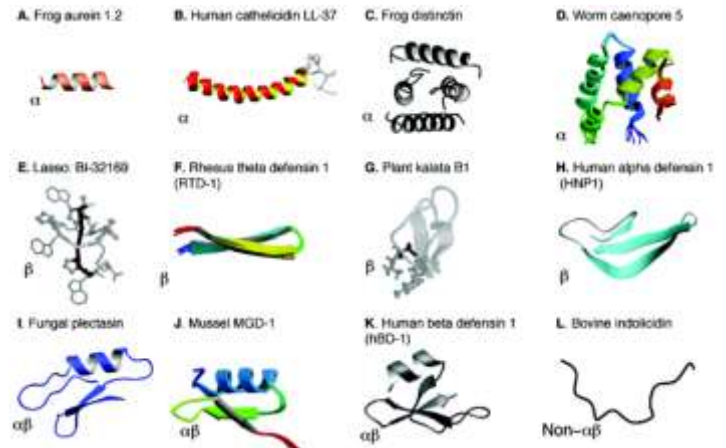


Antimikrobiella peptider

- Sedan 1981 har man upptäckt mer än 2500 antimikrobiella peptider (AMPs)
- Finns hos alla levande organismer
 - Vancomycin (*Amycolatopsis orientalis*)
- Kroppens egen antibiotika: Kan döda bakterier, svamp, protozoer och höljbärande virus
- Kematiska, sårläkning

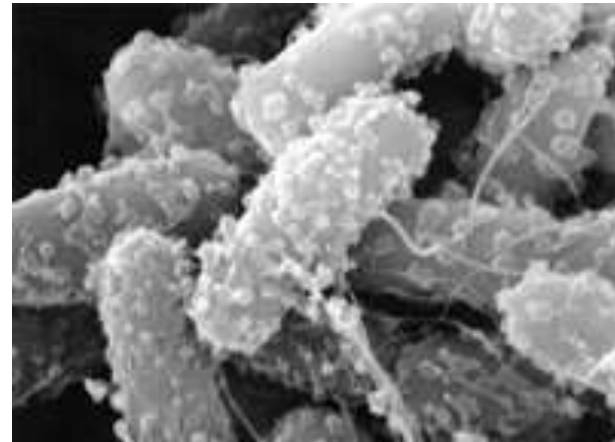
Vad är antimikrobiella peptider?

- Små positivt laddade antimikrobiella protein (10-50 aa)
- Finns >100 olika AMPs hos människan
- Finns >20 olika AMPs i vår hud
- Flera olika familjer. De vanligaste i hud är:
 - Defensiner (många olika)
 - Cathelicidiner (LL-37)
 - Dermicidiner

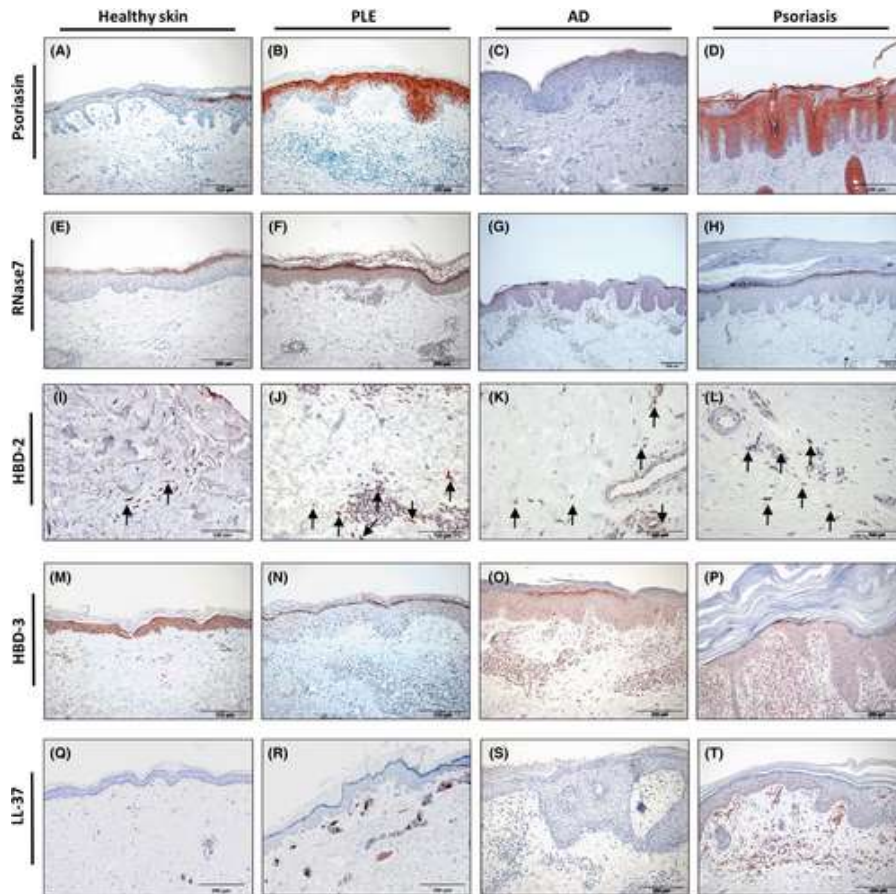


Hur dödar AMPs bakterier?

- Binder in till bakterieytan via elektrostatiska krafter
negativt laddad bakterieyta och positivt laddad AMP
- Lipidmembranet på bakterien skadas/förstörs
 - Porer (defensiner)
 - Enzymatisk nedbrytning (lysozyme)



Var i huden finns AMPs



- Uttrycks konstitutivt
 - Keratinocyter
 - Vita blodkroppar
- Kan induceras
 - Inflammation
 - vitamin D

AMP och infektion/hudsjukdomar

- Psoriasis: höga halter AMP i huden
 - Inga infektioner i placken
- Atopisk dermatit: låga halter AMP i huden
 - Förhöjda nivåer *S. aureus*

Vad gör våra normala hudbakterier för att “slippa undan” AMPs

- Både *S. aureus* och *S. epidermidis* gör proteinas som inaktiverar och/eller bryter ner AMPs
- Både *S. aureus* och *S. epidermidis* byter ut negativt laddade aminosyror i sin cellvägg så att AMPs inte kan binda

Quiz: Vem är denna man?



- Denne man identifierade den första humana antimikrobiella peptiden, lysozym, redan 1922
- Används som konserveringsmedel E 1105
- Mannen ifråga blev dock mer känd för en upptäckt han gjorde 1928

Langerhanska celler

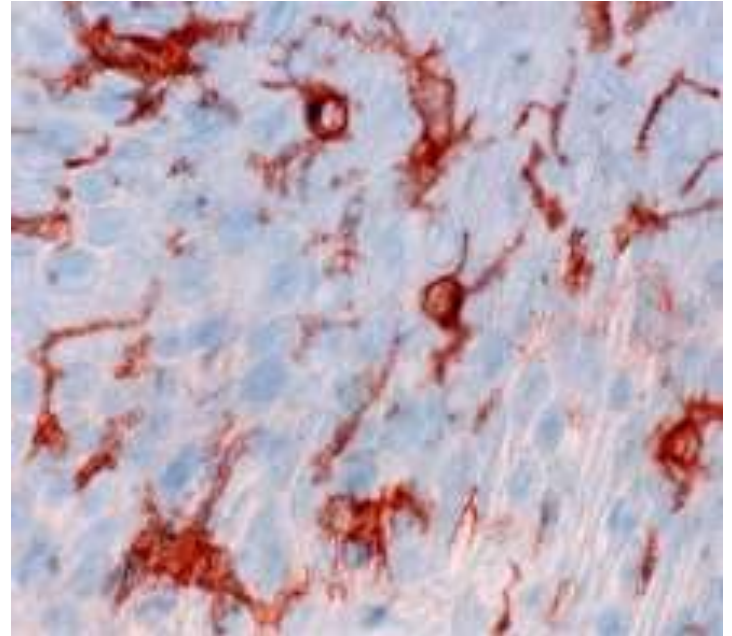
Langerhanska celler

- Upptäcktes 1868 av Paul Langerhans
 - En då 21-årig läkarstudent
- Trodde de var en del av nervsystemet eftersom de hade så långa dendriter



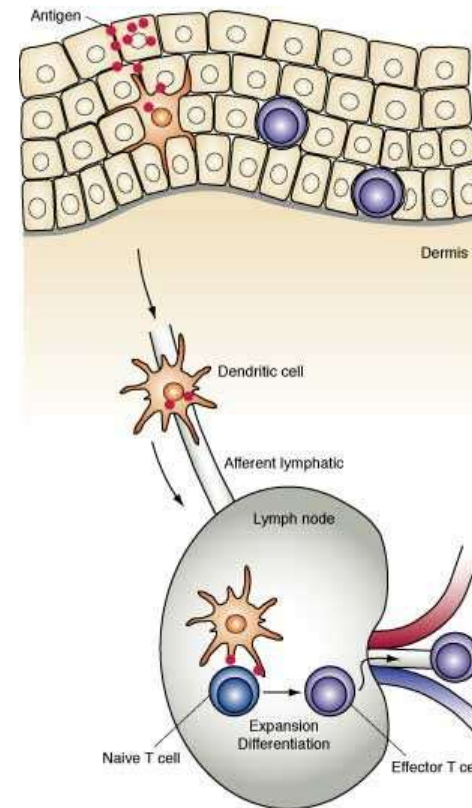
Langerhanska celler

- En sorts dendritisk cell
- Finns framförallt i hud och slemhinnor
- Utgör 3-5% av cellerna i epidermis
- 500 – 1000 celler per mm²
- Bildar ett nätverk genom hela huden
- Uttrycker mkt lite av vissa TLR
 - Inte reagera på hudbakterier



Vad gör Langerhanska celler

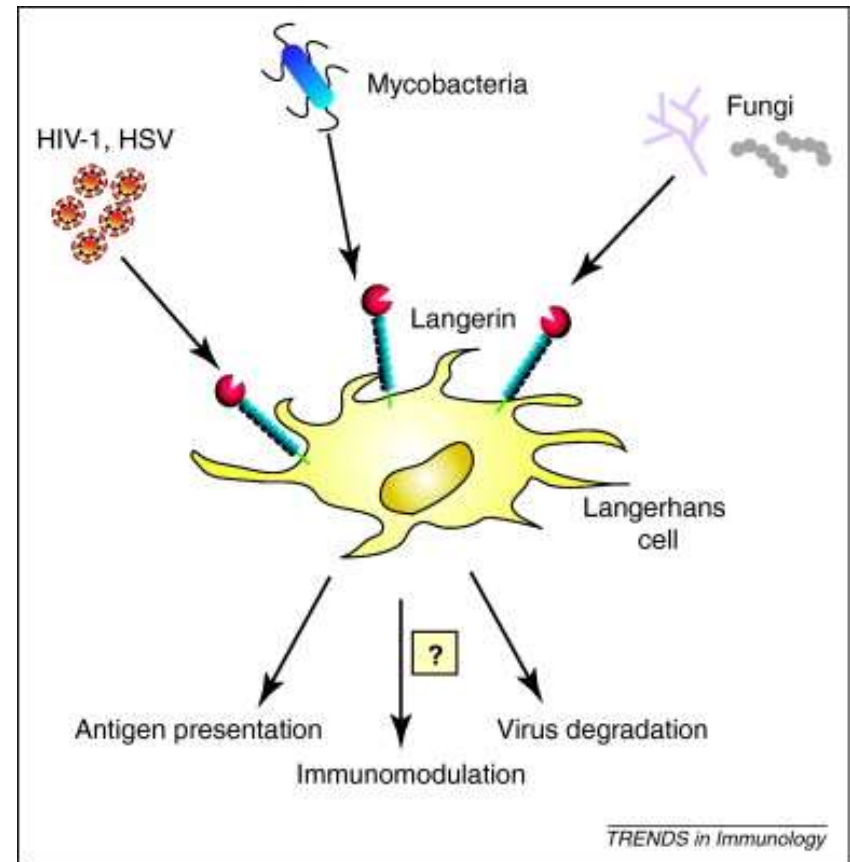
- Plockar upp främmande antigen och aktiverar T-celler
 - I lymfnod (naiva T-celler)
 - I huden (minnes T-celler)
- Kan presentera både proteiner (via MHC) och lipider (via CD1a, en MHC-liknande molekyl) till T-celler



Sensibilisering (vid allergi)
Priming (vid vaccination)

Langerhanska celler

- Uttrycker Langerin
 - Ett lektin som binder olika mikrober
- Har speciell organel “Birbeck granule”
- Lipider från mikrober som hamnar i Birbeck granule kan sedan presenteras på CD1a på ytan av den Langerhanska cellen



Langerhanska celler

- Tål strålning
 - Till skillnad från dendritiska celler i dermis
- Ligger kvar hela livet och förnyas långsamt via celledning (var 50-80 dag)
- TGF- β är en viktig överlevnadsfaktor.
- Vid inflammation
 - Snabbare omsättning
 - Nya Langerhanska celler bildas från monocyter
 - Detta drivs av cytokinen IL-34, som utsöndras av keratinocyter

Histiocytos

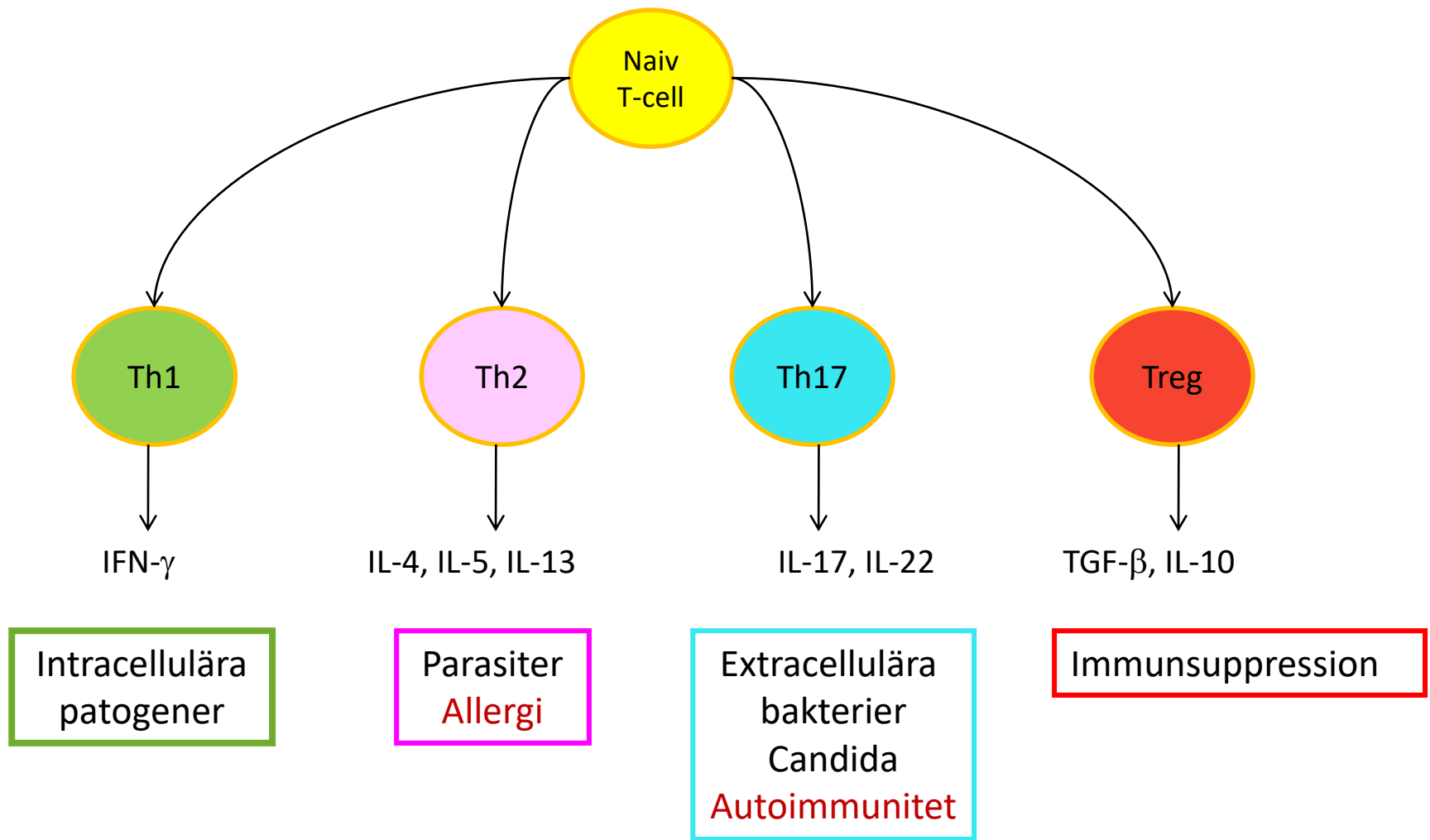
- Ansamling av “histiocyter”
 - Langerhanska celler
- Barn <10 år
- Ovanligt
 - 9/miljon barn
- Hud och ben drabbas oftast
 - Milda till livshotande komplikationer
- Mutationer i BRAF vanligt
 - Ökad RAF/MEK/ERK signallering

T-celler

T-celler i huden

- 20 miljarder T-celler i huden på en vuxen människa
 - Dubbelt så mkt som i blodet
- I princip alla är **långlivade minnes T-celler** och uttrycker CD69 (lektin som blockerar egress) och CD103 ($\alpha 4\beta 7$ integrin som styr cellerna till huden)
 - 75% CD4+, 25% CD8+
- Hälften av dessa är stationära
 - Dvs lämnar inte huden
- Mycket bättre på att producera cytokiner och döda infekterade celler än minnes T-celler i blodet
- Är specifika för olika hudmikrober (svamp, bakterier, virus) och har man otur mot autoantigen eller allergener

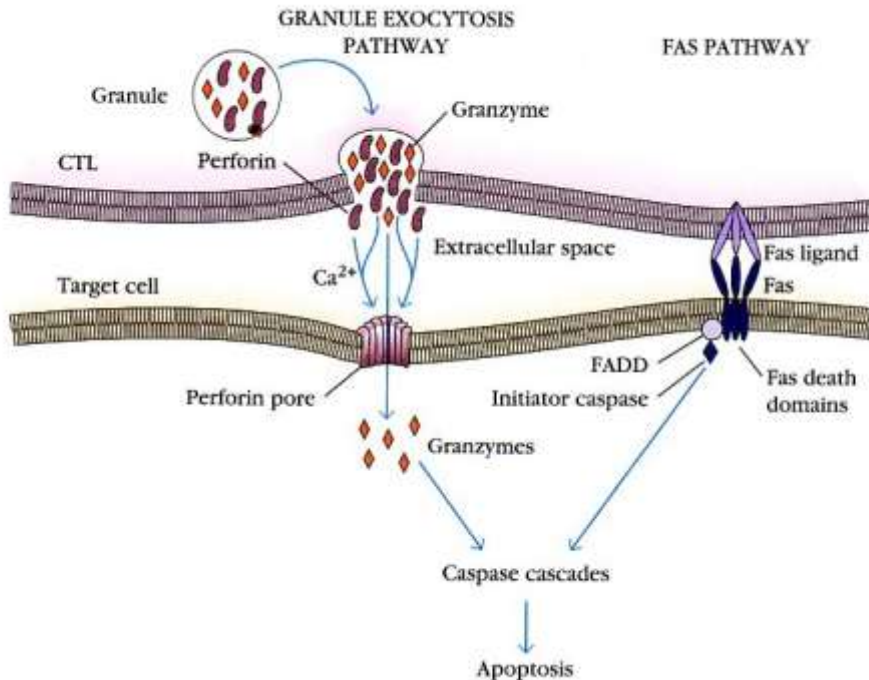
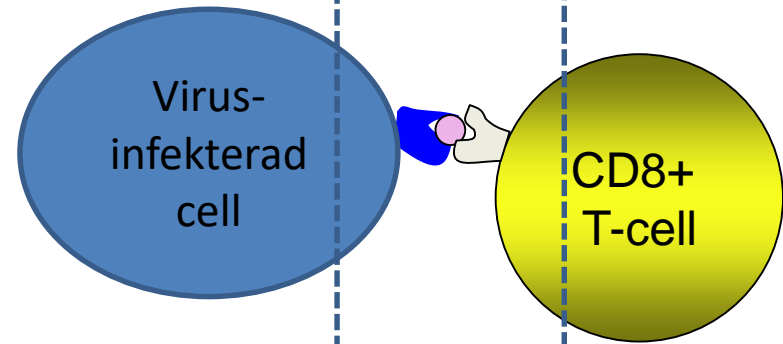
CD4+ T-cellens funktion



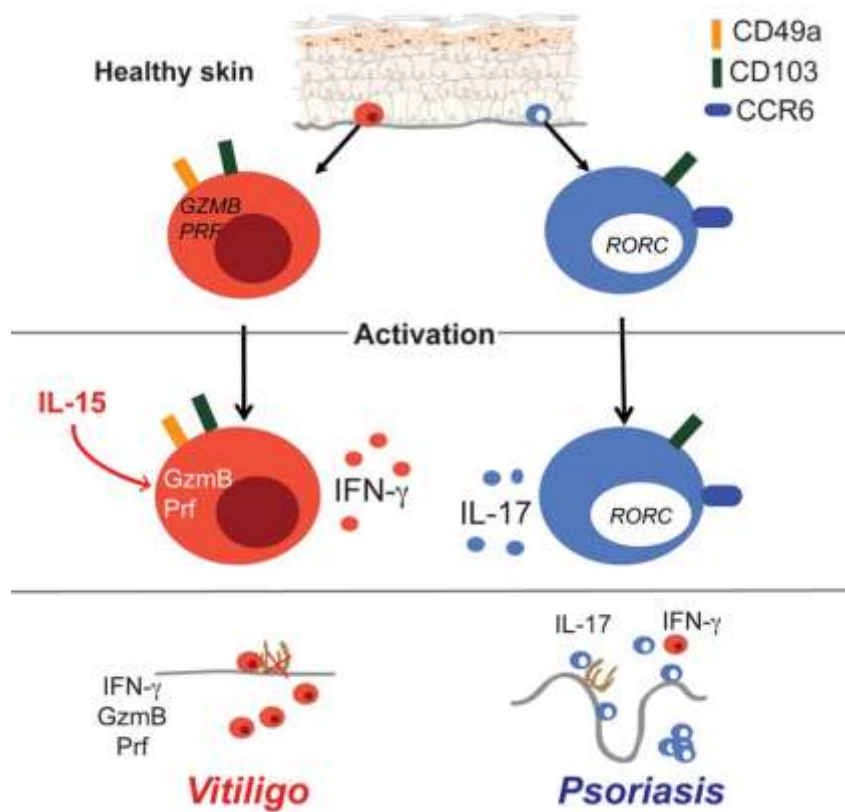
CD1a-specifika T-celler

- Återfinns framförallt i huden
- Har en vanlig α/β T-cells receptor
- Kan vara autoreaktiva
 - Känner av förändringar i lipidsammansättning vid infection/inflammation
 - Om man blockerar CD1a kan man minska inflammationen
- Kan vara antimikrobiella -Mykobakterier
- Majoriteten är CD4-positiva
- Producerar IL-22 (“Th22-celler”)
 - Ingår i IL-10 cytokinfamiljen
 - Ökar produktionen av antimikrobiella peptider i keratinocyter

CD8+ T-celler: Cytotoxisk avdödning

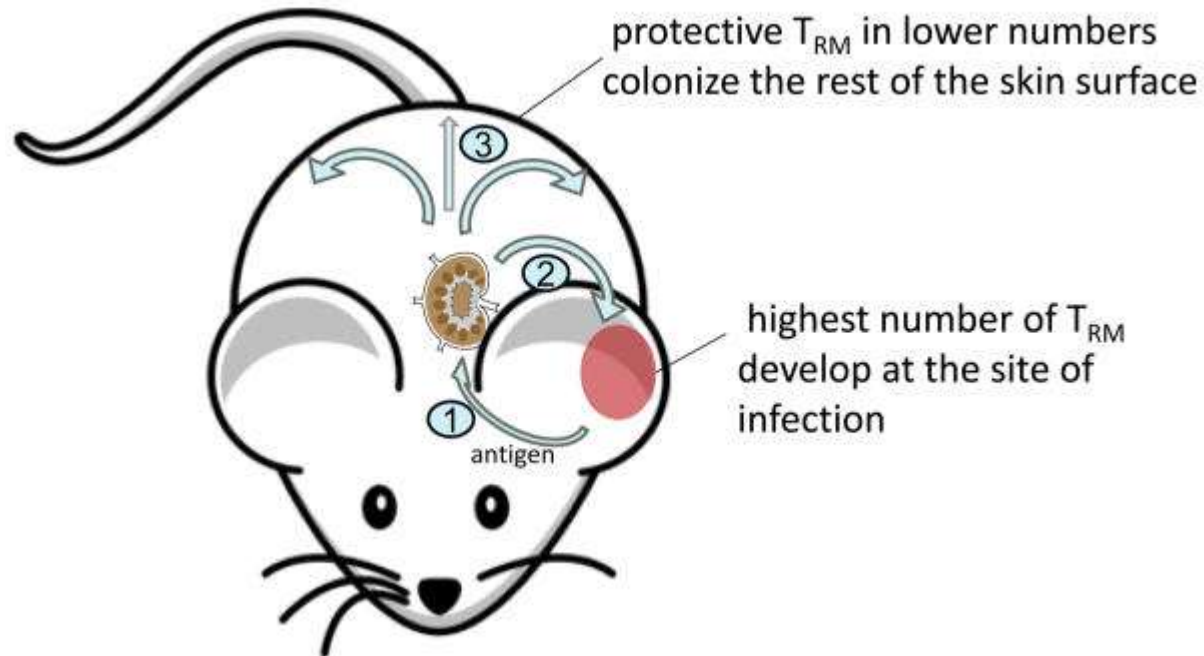


Två typer av CD8+ celler huden

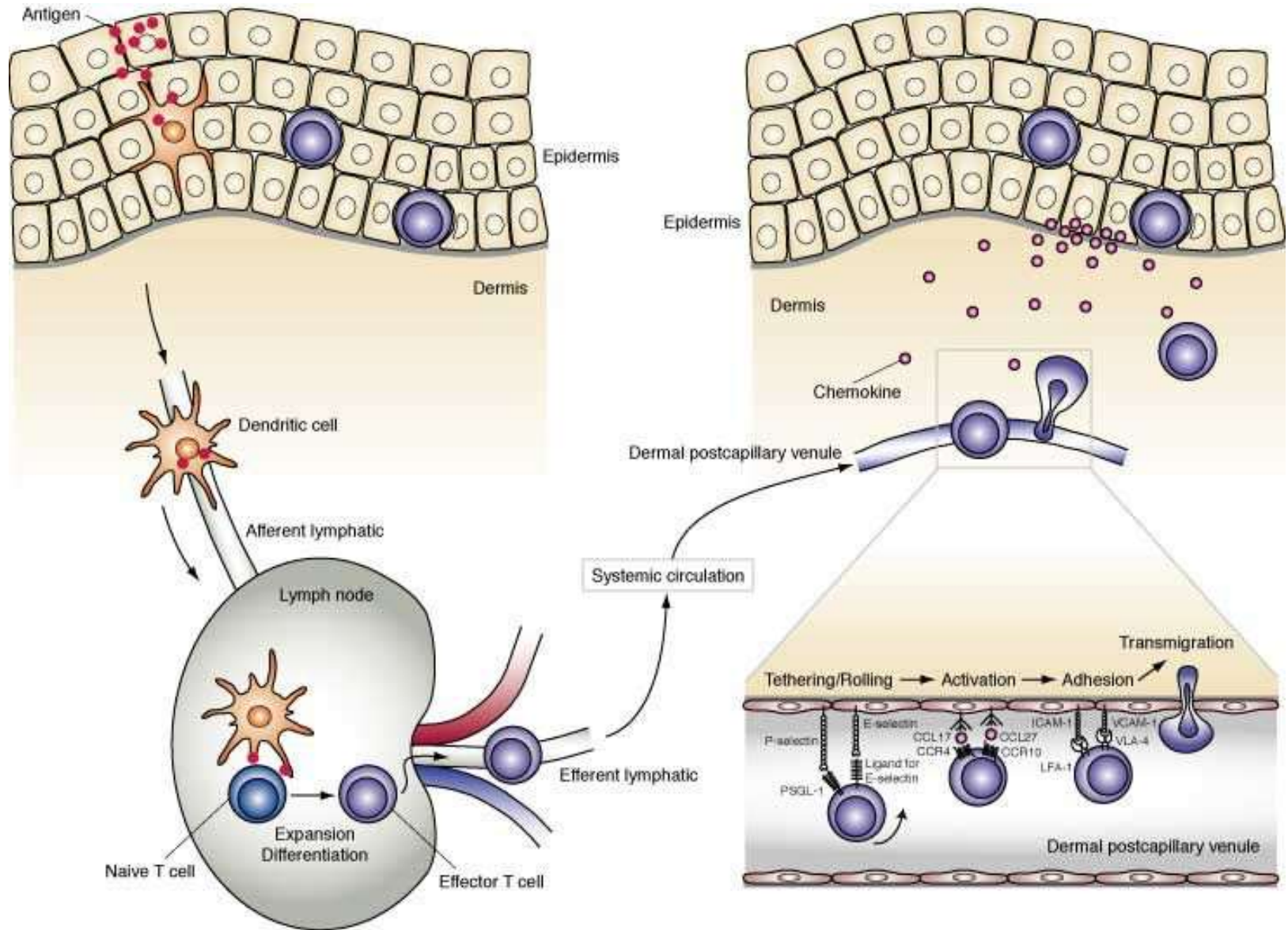


CD49a = VLA-1, ett integrin som binder collagen IV

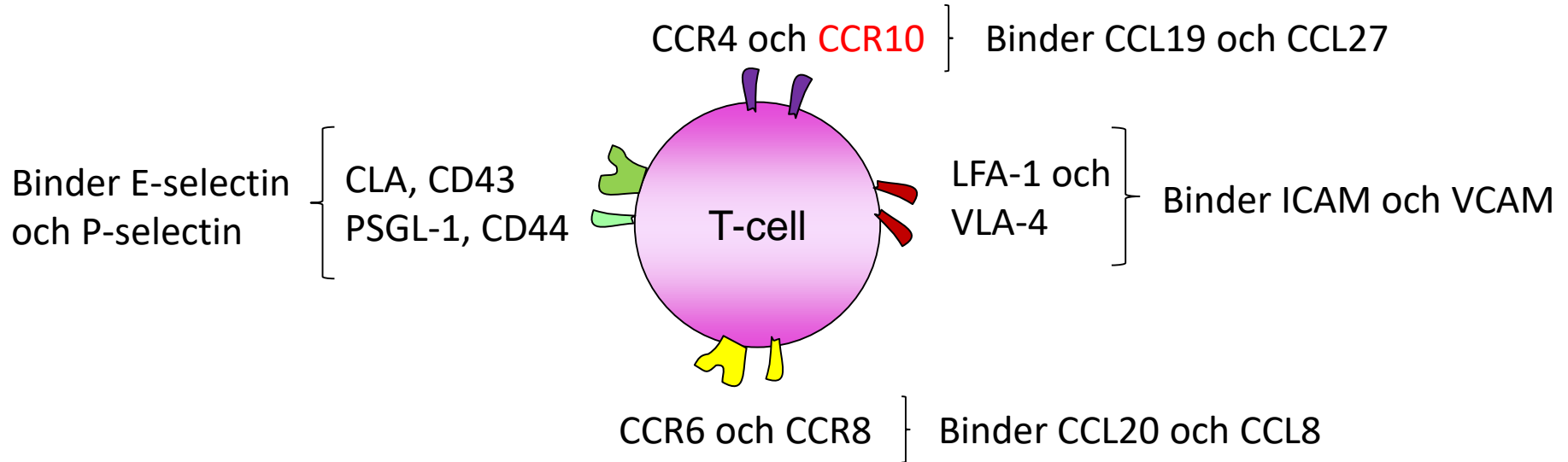
Minnes T-celler sprids i hela huden



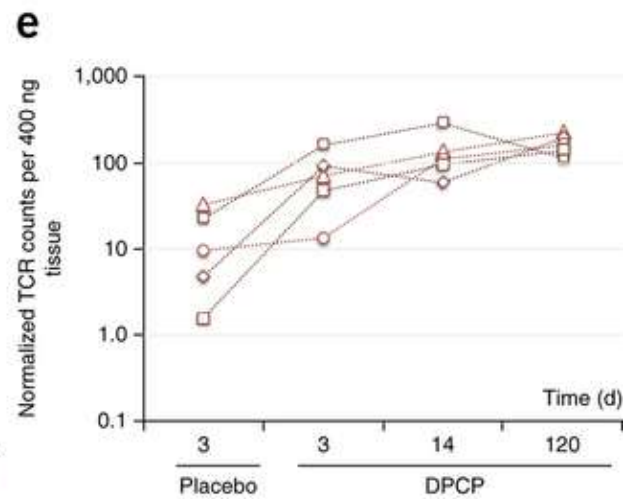
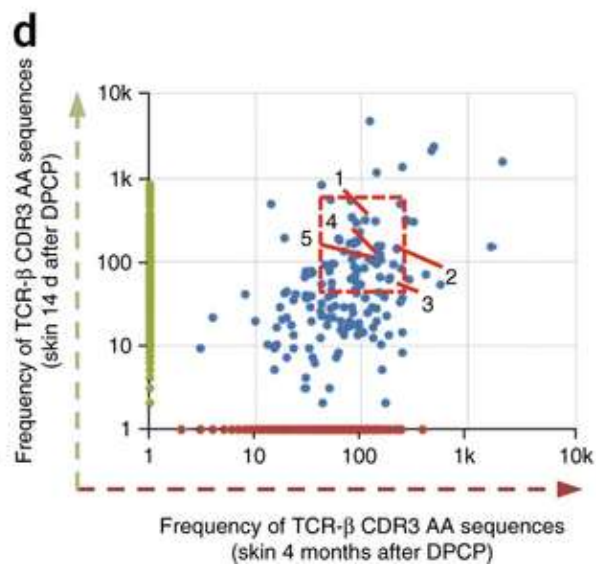
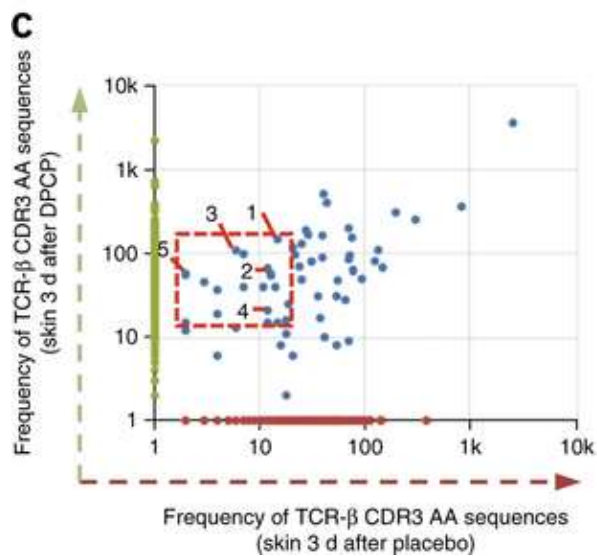
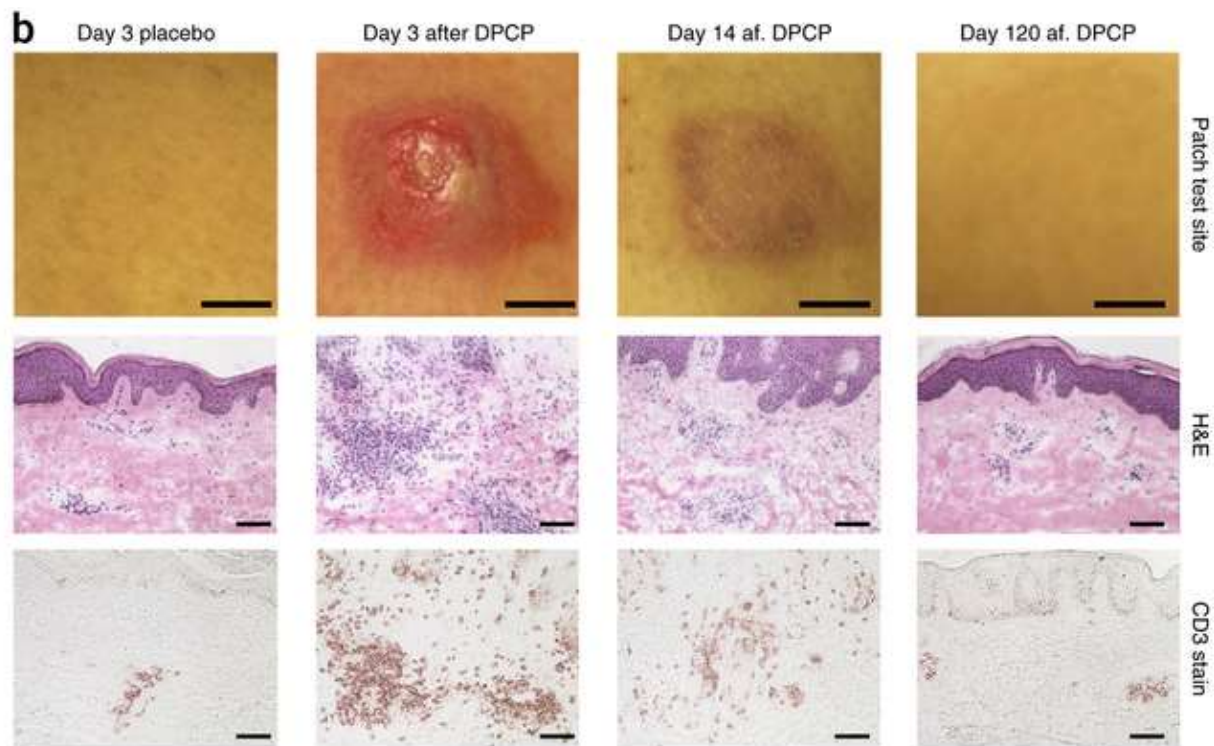
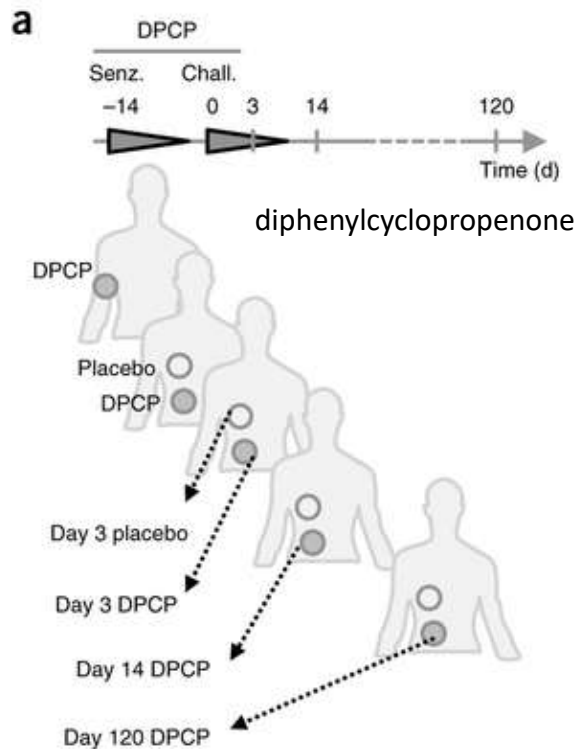
Hur kommer T-cellerna till huden



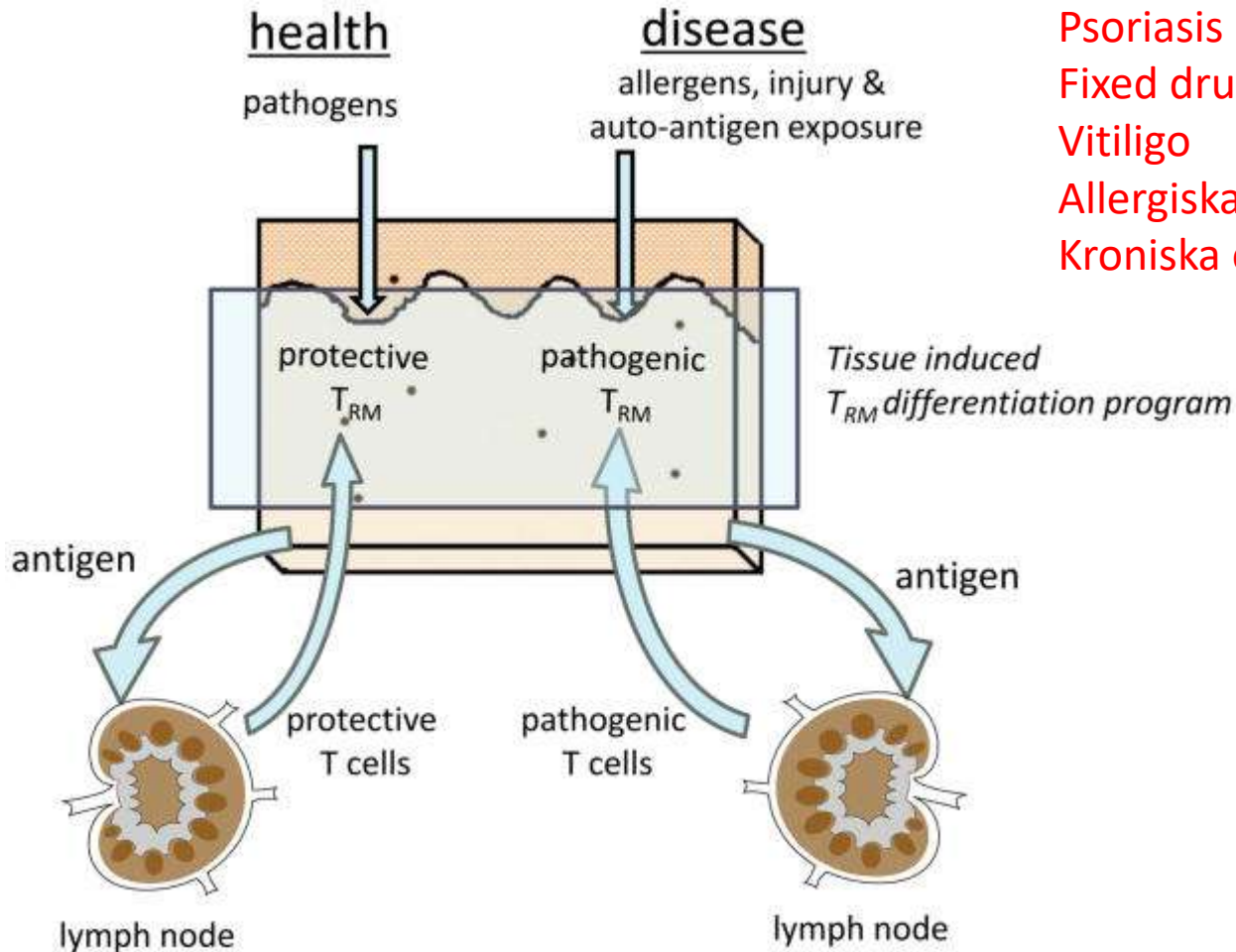
Hud-specifika homingreceptorer och kemokinreceptorer



Vitamin D3 styr homing till hud: metaboliter från vitamin D3 driver uttrycket av **CCR10**



Stationära minnes T-celler i huden; Både bra och dåligt

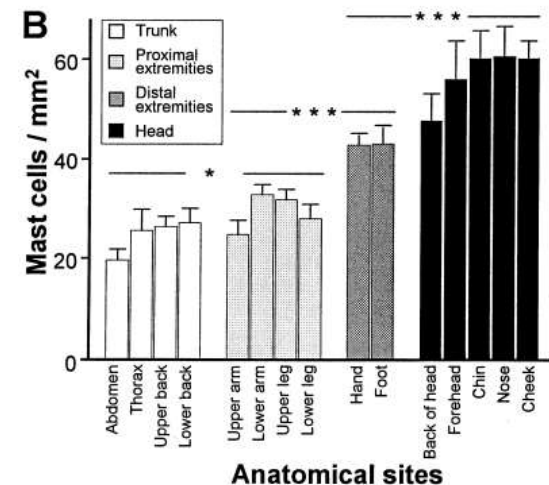
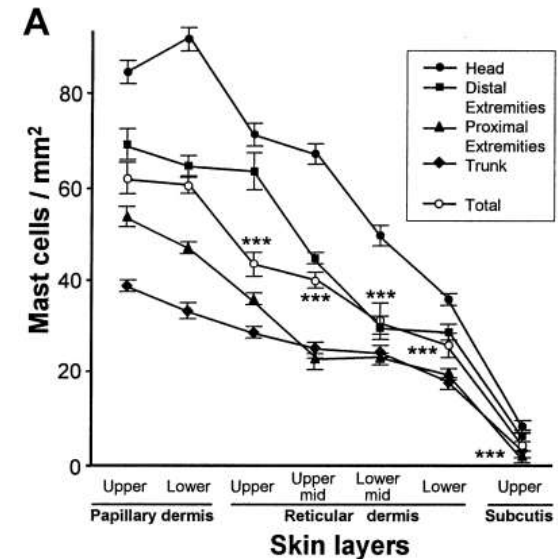


- Psoriasis
- Fixed drug eruption
- Vitiligo
- Allergiska kontakteksem
- Kroniska eksem

Mastceller

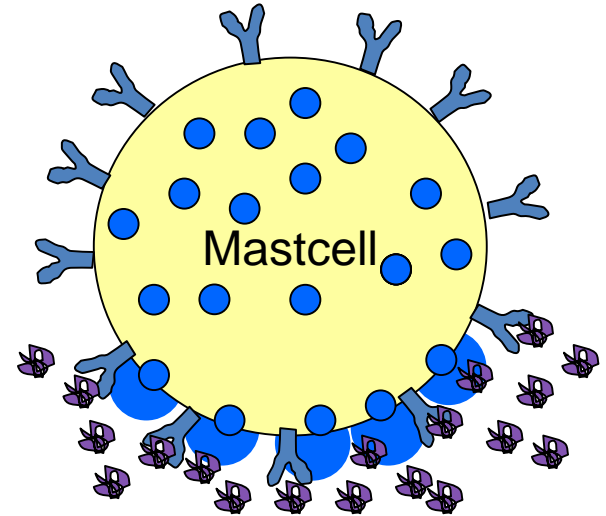
Mastceller i huden

- Huden är kroppens mest mastcell-rika organ
 - 20-60 mastceller/mm²
 - Konstant hela livet
- Mastcellerna finns framförallt i dermis
- Högst koncentration mastceller finns i tunn hud på extremiteter som näsa och haka.



Vad gör en mastcell?

- Har Fcε-receptor på ytan
 - Här sitter i princip allt IgE i kroppen inbundet
- Har granula fyllda av substanser som påverkar blodkärlen i huden
- Mastceller degranulerar när IgE på ytan korsbinds
- Påverkar våra blodkärl



Proteaser
Heparin; motverkar koagulation
NO; kärdilation
Histamin; ökad kärlpermeabilitet
Leukotriener; ökad kärlpermeabilitet
Prostaglandin (PGD₂); kärdilatation

Sena fasen

Mastceller

Bara IgE som aktiverar?

Svar: nej!

- Komplementfaktorer
- Mikrober (via TLR)
- Neuropeptider
- Cytokiner
- AMP

Är den bara “bad guy”?

Svar: nej!

- Skyddar huden mot
 - bakterier
 - Parasiter
- Styr hudläkning efter vävnadsskada

Makrofager/dendritiska celler

Makrofager + dendritiska celler i hud

Makrofager

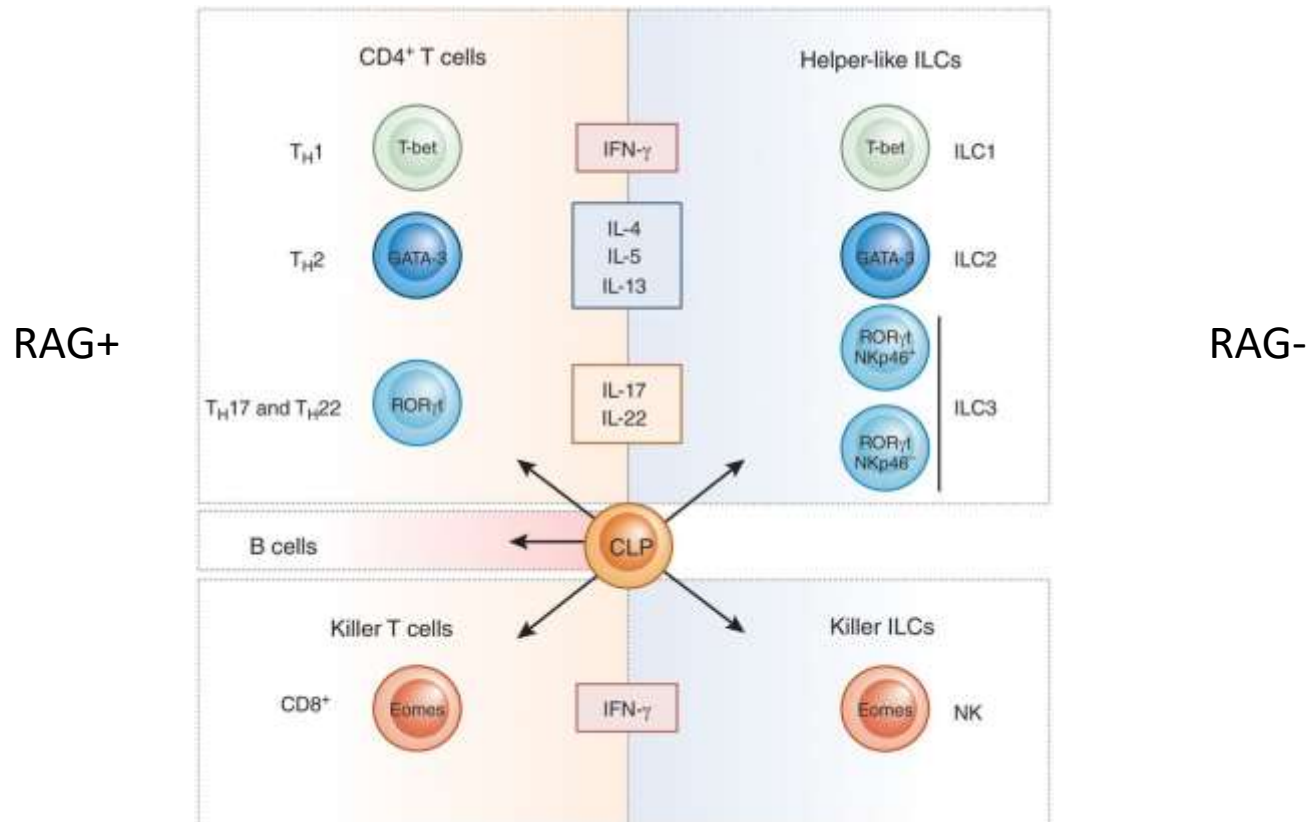
- Antigen-presenterande cell
- Vid aktivering: Lämnar inte huden
- Effektorcell som även kan aktivera minnes T-celler
- Mkt effektiva på att fagocytera/döda mikroorganismer och utsöndra cytokiner
- Finns aldrig i blod

Dendritiska celler

- Antigen-presenterande cell
- Vid aktivering: Migrerar till närmsta lymfnod
- Cell som initierar ett immunsvär
- Mkt bra på att plocka upp främmande antigen och presentera för naiva T-celler
- Finns i blod

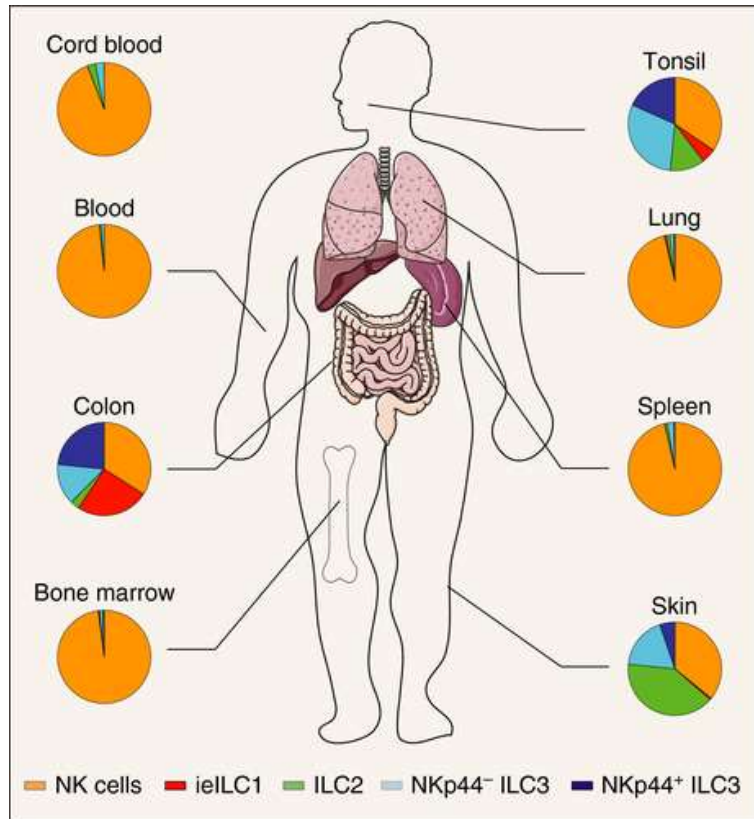
Innate lymphoid cells

Innate lymphoid cells



Reagerar på specifika antigen via T-cellsreceptorn

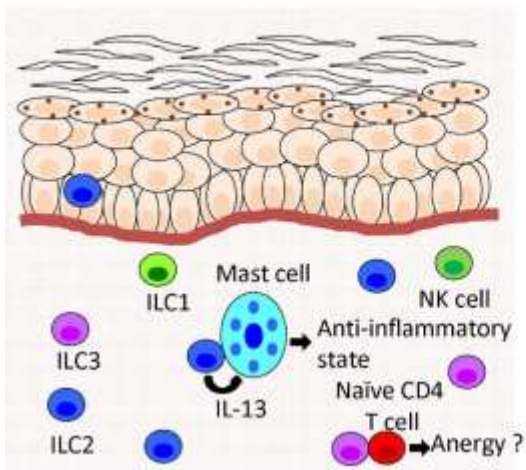
Receptorer för cytokiner som frisläpps vid vävnadsskada, visa näringsämnen, mikrobiella produkter, lipidkomponenter, neurotransmittorer



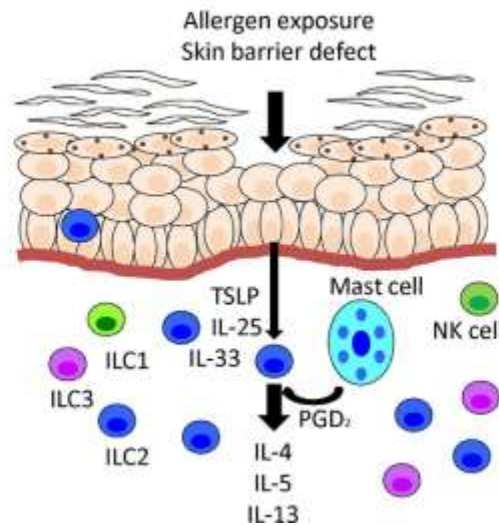
- 1% av cellerna i dermis
- Behövs dom?
 - SCID-patienter med mutation i IL-2R γ eller JAK3 saknar ILC
 - Efter HSCT: T-celler men inga ILC
 - Denna avsaknad av ILC kunde inte kopplas till någon ökad infektionskänslighet

Innate lymphoid cells i hud

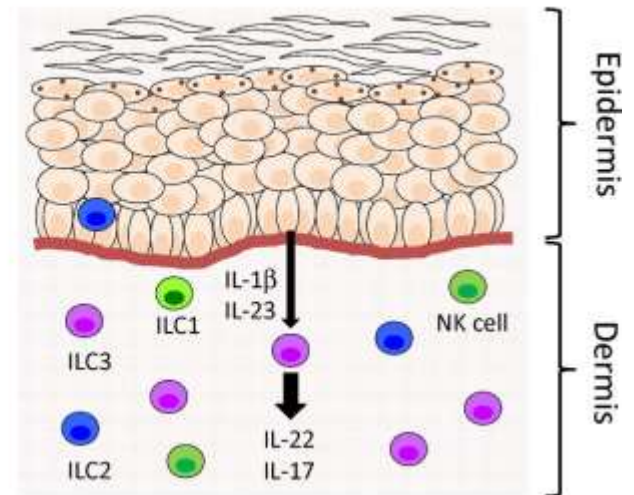
A Healthy skin



B Atopic dermatitis



C Psoriasis



Slutligen: Några vita blodkroppar som inte brukar finnas i frisk hud

- Neutrofiler: mest typiskt vid bakterieinfektioner
 - (Staphylokokker/Streptokocker)
- B-celler (plasmaceller): Borrelia och Treponema
- Eosinofiler: allergiska hudmanifestationer, parasitinfektioner