

Unser Immunsystem verstehen

Eine Einführung in die Immunbiologie in 3 Teilen

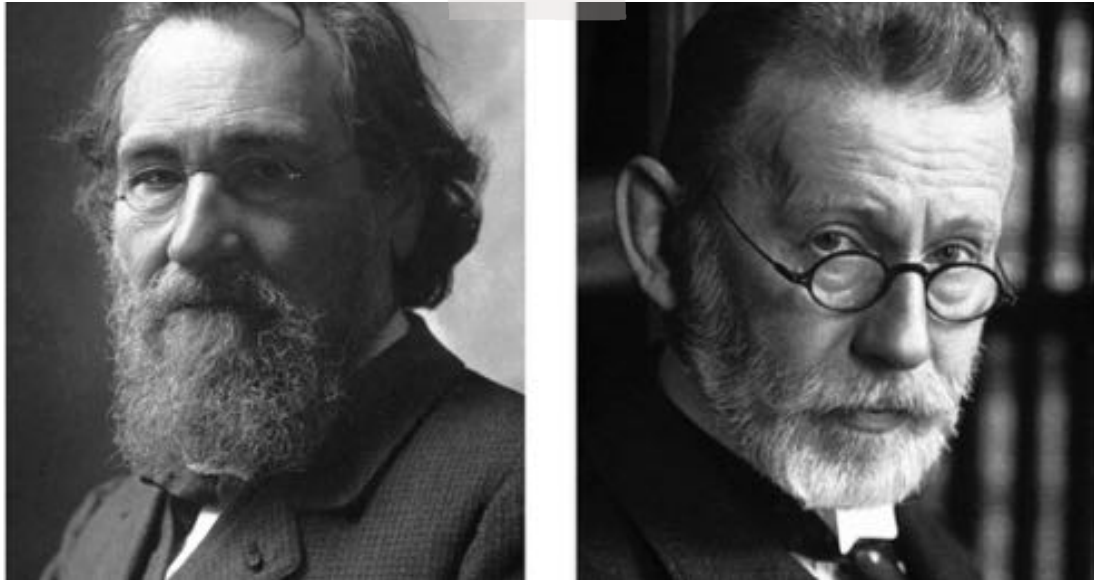
Teil 1

Ioannis Vogiatzis, MD - Arzt in Biologischer Medizin
Vogiatzis BioLogic, Korfu , Griechenland

1

Nobelpreis in Physiologie oder Medizin 1908

2



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908. NobelPrize.org.

3

- **Ilja Iljitsch Metschnikow** (*15. Mai 1845, † Paris 15. Juli 1916, russ. Biologe, ab 1890 Professor am Institut Pasteur in Paris) entdeckte - Bakterien durch Leukozyten „aufgefressen“ (phagozytiert) wurden.
- Er erkannte dies als einen wichtigen Abwehrmechanismus gegen Infektionen und erhielt dafür 1908 zusammen mit **Paul Ehrlich** den Nobelpreis für Medizin.

4

Ilya Ilyich Mechnikov

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908

- In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts war klar, dass viele Krankheiten durch Angriffe von Mikroorganismen verursacht werden.
- Es wurde auch festgestellt, dass unser Immunsystem uns vor diesen Angriffen schützt.
- Ilya Mechnikov hat auf verschiedene Weise zu unserem Verständnis beigetragen, wie dies geschieht. Nach Studien an Seesternlarven wies er 1882 auf die Phagozytose als eine der Wirkungsweisen des Immunsystems hin. Damit meinte er, dass bestimmte Zellen im Blut, weiße Blutkörperchen, schädliche Bakterien und andere Mikroorganismen einkapseln und zerstören.

5

Paul Ehrlich

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908

- Unser Immunsystem schützt uns vor Angriffen durch Mikroorganismen. Im Rahmen seiner Abwehr bildet das Immunsystem im Blut Antikörper, die Gifte oder Toxine neutralisieren, die von Bakterien gebildet werden.
- Ein Beitrag von Paul Ehrlich zur Immunologie war der Transfer von Blutserum mit Antikörpern zur Behandlung und Bekämpfung von Diphtherie, den er mit Emil von Behring durchführte.
- Er spekulierte, dass Zellen eine Art Rezeptor haben, der an die schädlichen Substanzen bindet. Die empfangenden Elemente werden von der Zelle abgeschlagen und werden zu Antikörpern.

6

Immunbiologie

- Die Immunbiologie befasst sich mit den **biologischen Grundlagen der Abwehr von Pathogenen** (Krankheitserregern, wie z.B. Bakterien und Viren) durch das körpereigene Immunsystem.
- Dieses wird nach außen hin sichtbar, wenn Störung im Ablauf der Immunabwehr auftreten.
- So spielen angeborene Immundefekte, Autoimmunität, Allergie und Krebs in der Medizin heute eine wichtige Rolle.

7

Immunbiologie

- Die Immunbiologie ist aus der Medizin hervorgegangen, genaugenommen aus der mit Infektionskrankheiten befaßten Medizin. Sie hat damit eine **jahrtausendealte Tradition**.
- Die **immunbiologischen Vorgänge**, die zum Schutz gegen Infektionen führen, begann man aber erst Ende des **19. Jahrhunderts** zu verstehen.
- Inzwischen ist die Immunbiologie weit in das Terrain der Zellbiologie und Molekulargenetik vorgestossen.

8

Immunbiologie

- Eines der zentralen wissenschaftlichen Probleme der Immunbiologie besteht daher auch darin, die zellulären und molekularen Grundlagen der Spezifität der Immunantwort zu analysieren.

9

Immunologie

- Junge Wissenschaft
- Besteht seit etwa 100 Jahren
- Vorreiter in der Einteilung, Identifizierung und Klassifizierung von Zellen
- Entdeckung von Antikörpern und ihrer Strukturen , ihrer Funktionen
- Verknüpft mit den Nachbardisziplinen wie die:
 - Zellbiologie
 - Biochemie
 - Strukturforschung

10

Immunologie

- Ist die Immunologie eine Systemwissenschaft (Beschäftigung der Zusammenhänge und Wechselwirkung von Systemen)?

11

Immunologie

- Zusammenspiel von Molekülen , Zellen , Organen und letztlich des gesamten Organismus sind essentiell zum Verständnis der Vorgänge bei der komplexen Abwehr von Mikroorganismen.
- Das Immunsystem kann aber mehr als Mikroorganismen abwehren (klassische Funktion).
- Auslösung und Nicht- Auslösung von Volksleiden wie Krebs, Auto-Immunerkrankungen , neurologischen Erkrankungen und chronischen Erkrankungen.

12

Immunsystem

- Mehr als nur eine Reaktion auf eine Impfung oder die Reaktion auf eine Bakterium, Mikrobe oder Parasiten.
- Bestimmt unseren ganzen Gesundheitszustand.
- Erklärt Volkskrankheiten wie zum Beispiel:
 - Krebs
 - Artherosklerose
 - Herzinfarkt, Diabetes
 - Alzheimer
- Dies als Ausdruck einer Überreaktion die dazu führt , dass Sachen passieren, die eigentlich nicht passieren dürfen.

13

Immunsystem

- Jeder Mensch besitzt sein individuelles Immunsystem
 - s.a Epidemien, Pandemien etc.
- Unser Immunsystem unterscheidet zwischen körpereigen und körperfremd:
 - membranständige Rezeptoren
 - Bindung der Effektorzelle an eine körperfremde Substanz
 - Signal in die Effektorzelle hinein
 - Auslösung einer Effektorreaktion
 - Eliminierung der körperfremden Struktur

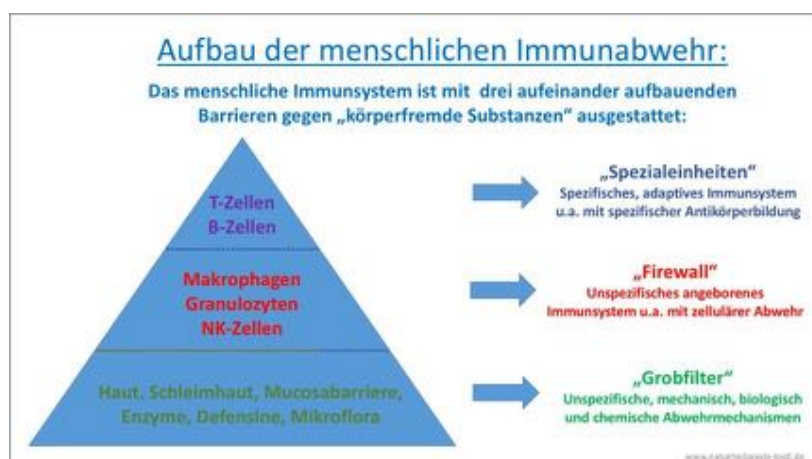
14

Abwehrstufen des Immunsystems

- Abgesehen von Bewegungs- und Fluchtvermögen, mit dem der Mensch brenzligen Situationen entgehen kann, besteht die Möglichkeit, das Immunsystem selbst zu schützen und zu trainieren, um gewisse kleinere „Angreifer“ abzuwehren.

15

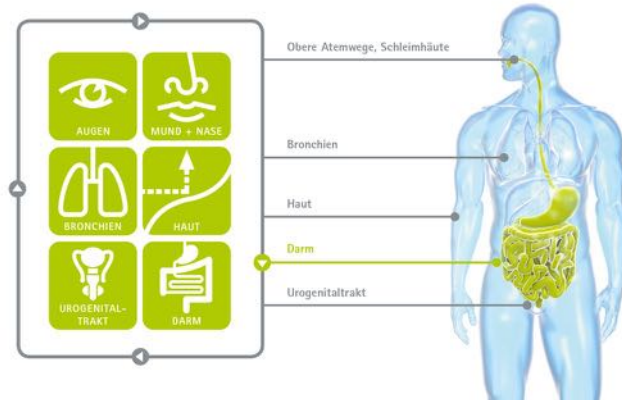
Abwehrstufen des Immunsystems



16

Erste Schutzbarriere physikalisch und chemisch

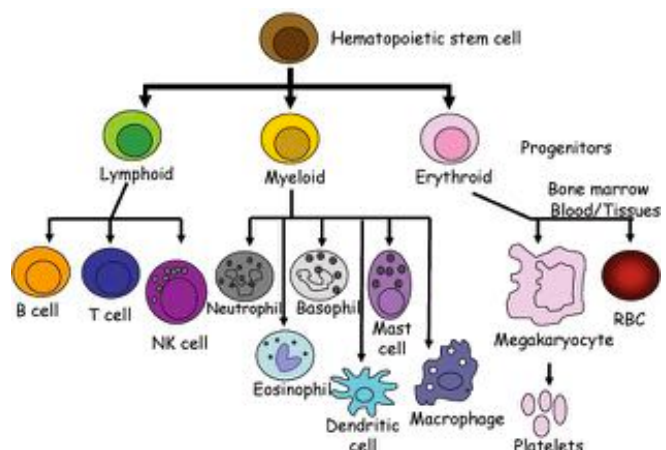
- Säuremantel der Haut (pH Wert 4.7)
- Flimmerepithel der Luftwege
- Lysozym (KH verdauendes Enzym) in Tränenflüssigkeit, Nasenschleim, Speichel , Flimmerhärchen etc.
- hemmt die Vermehrung/ Wachstum von Bakterien/Viren, greift deren zellwand an
- Muzine (Glykoproteine) auf Schleimhäuten
- Antimikrobielle Substanzen im Darm
- Ausspülung über die Harnwege



17

Der Hämatopoetische Stammbaum - IMMUNZELLEN-

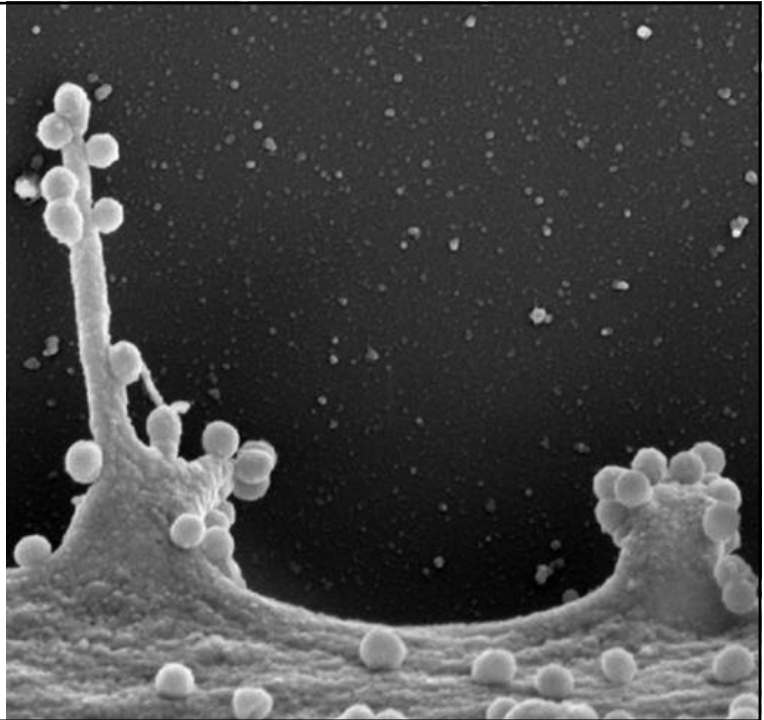
- Alle zellulären Bestandteile des Blutes werden von Stammzellen im Knochenmark gebildet.
- Aus den pluripotenten Stammzellen entstehen im Knochenmark **myeloische** oder **lymphatische** Vorläuferzellen.
- > Lymphoide und myeloide "Hauptast"
- Nach Aktivierung oder beim Austreten ins (lymphatische) Gewebe (T- Zellen) differenzieren sie sich weiter in die jeweiligen Effektorzellen.
- Gelangen diese Zellen ins Blut (myeloide Ast), so entwickeln sie sich zu Granulozyten Makrophagen, Blutplättchen, und Erythrocyten.



18

Dendritische Zellen

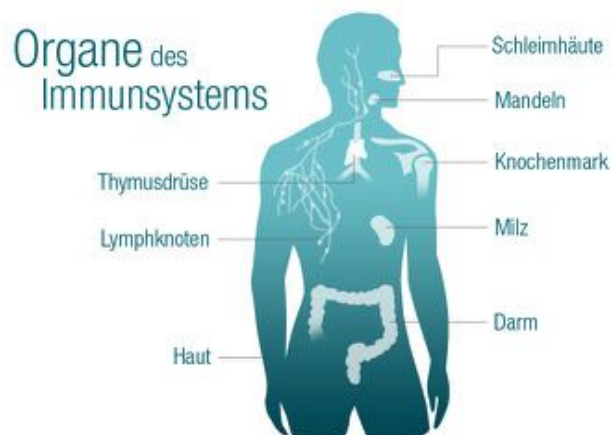
- Entwickeln sich sowohl aus myeloiden wie lymphoiden Vorläuferzellen.
- System antigenpräsentierender Zellen.
- Zahlreiche zytoplasmatischen Ausläufern.
- In nahezu allen Körpergeweben.
- NUR aktivierte (nach AG Kontakt) DC's leiten eine prim. Immunantwort ein.
- Phänomen der Anergie.
- Versch. Subtypen.
- Hauptfunktion: Antigene von fremden Eindringlingen einzufangen und sie der Zelloberfläche der T-Zellen zu präsentieren - eine Art Frühwarnung .
- Sind von wachsendem wissenschaftlichen und medizinischem Interesse



19

Organe des Immunsystems

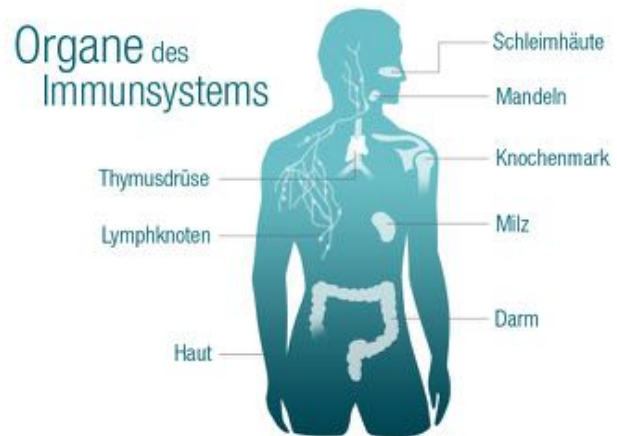
- Thymus und Knochenmark sind **primäre Immunorgane**, in denen T bzw. B-Zellen heranreifen.
- Lymphknoten, Milz, und Mukosaassoziierte Gewebe (MALT) gehören zu den **sekundären Immungeweben**. Dort werden unter anderem spezifische Immunantworten initiiert :
- (Aktivierung von B- und T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen).



20

Lymphatische Organe

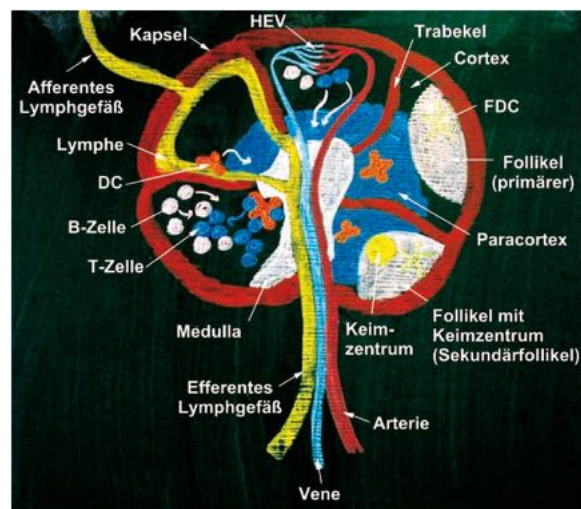
- Etwa 2kg.
- KM, Thymus, Milz, Lymphknoten und MALT (Mandeln, Peyersche Plaque, im Dünndarm, Blinddarm und lymphatische Gewebe der Atemwege).
- Lymphgefäße verbinden die lymphatischen Organe (Abfluss aus der Peripherie zu den sek. Lymphat. Organen).
- Lymphe ist ein Ultrafiltrat des Blutplasmas mit einer Reihe von Plasmaproteinen (AK, Koplementfaktoren etc.).
- U.a Transport von Entzündungsprodukten und Krankheitserregern.
- AG gelangen über die Lymphe in die LK und treffen dort auf die Effektorzellen (B- und T-Zellen), die daraufhin aktiviert werden.



21

Lymphknoten

- **DC's** über Lymphe in den LK.
- **B- und T-Lymphocyten** über HEV (Venolen mit hohem Endothel) in den LK.
- **T Zellen und DC's** --> paracorticalen Region.
- **B-Zellen** --> Cortex und Bildung lymphatischer Follikel (prim. und sek.) aus aktivierten B- Zellen.



22

Lymphknoten

- Aktivierte und nicht aktivierte T- Zellen verlassen den LK wieder, die aktivierten T-zellen jedoch endgültig (Verlust der Rezeptoren zum Durchtritt aus dem Blut über die HEV).
- Aktivierte B- Zellen die sich zu AK produzierenden Plasmazellen differenziert haben bleiben meist in der Medulla, wo sie Ak an die Lymphe abgeben.
- Die Lymphe gelangt nun über den Ductus Thoracicus in den Blutkreislauf (weiterer Zyklus der Lymphozyten).
- Die Milz ist nicht an das Lymphgefäßsystem angeschlossen
→ Antigene über das Blut in die Milz

23

Milz

- Blutspeicher und Ort der Lymphozytenaktivierung (neben den LK).
- Die Milz besitzt einen offenen Blutkreislauf (die arterielle Milzkapillare endet z.T. blind im Gewebe).
- Die Milz ist nicht lebensnotwendig (LK und Leber übernehmen ihre Funktion nach operative Entfernung).
- Ähnlich wie in den LK kommt es in der Milz zur Aktivierung von B- und T- Lymphozyten.
- Rote Pulpa:
 - Abbau überalterter Erythrocyten und Blutspeicher
 - Makrophagen (Opsonierung)
 - Patienten nach Splenektomie haben höheres Risiko einer Infektion mit Bakterien die eine Kapsel besitzen (z.B Pneumokokken, Meningokokken)

24

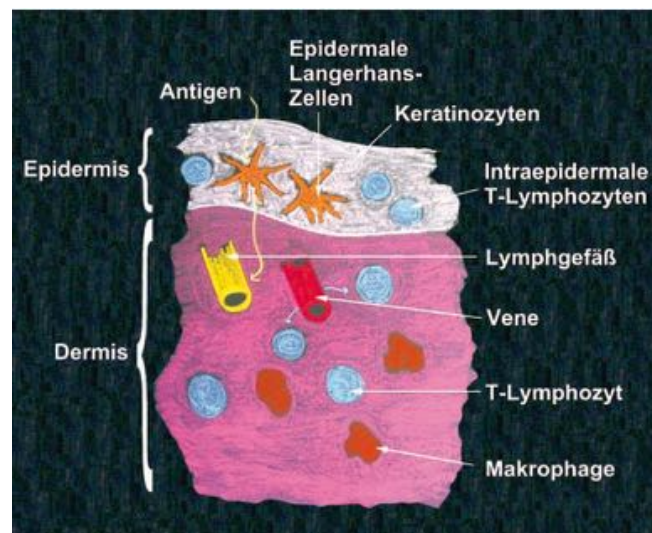
Milz

- Weisse Pulpa:
 - In der roten Pulpa eingelagert (mikroskopisch sichtbar) Sie
 - Dient ausschließlich der Immunabwehr (Lymphozytenaktivierung)
 - --> Anschwellung der Milz bei Sepsis (Die Lymphozyten werden aktiviert und nehmen in ihrer Anzahl massiv zu).
- Durch Chemokine geleitet, gruppieren sich T-Lymphozyten und dendritische Zellen um die Zentralarteriole herum (PALS).
- B-Lymphozyten wandern an den Rand der PALS-Region und bilden dort einen Milz-Follikel.
- T-Zellen, die durch antigenpräsentierende Zellen aktiviert wurden, können nun ihrerseits B-Zellen aktivieren.

25

Die Haut

- Physikalische und immunologische Barriere.
- Erste zellgebundene immunologische Front gegen Eindringlinge (Lymphozyten und antigen-präsentierende Zellen).
- Nach Antigenkontakt wandern die LC aus der Epidermis in die Dermis und von dort aus über die Lymphe in die LK.
- Neben Makrophagen auch Gedächtniszellen T-Zellen in der Dermis (perivaskulär).



26

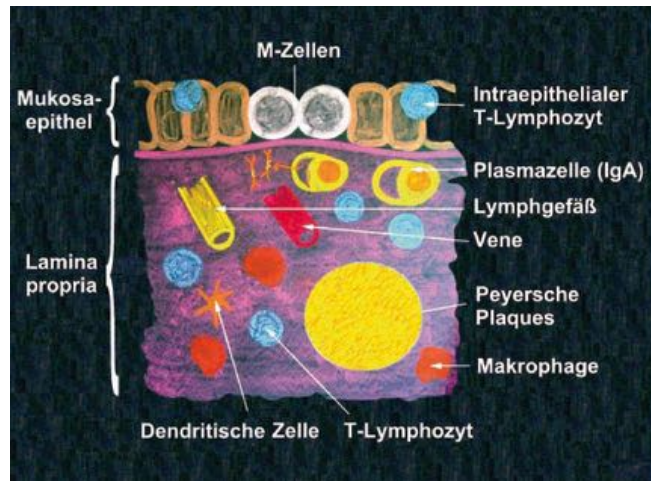
Mukosa

Wichtige Barriere des Körpers.

Epithelien mit antigen-präsentierenden Zellen und Lymphozyten.

Überwiegend CD4+ T Lymphozyten, daneben aber auch Makrophagen, eosin. Granulozyten, DC's, akt. B-Zellen und Plasmazellen.

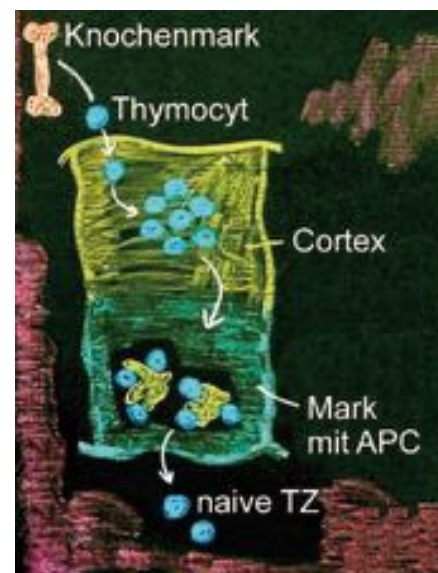
Peyersche Plaque (ähneln Milz und Lymphfollikeln, s.a Tonsillen).



27

Thymus

- Er wächst bis zur Pubertät, max. Ausdehnung (ca. 40 g) und bildet sich danach kontinuierlich zurück (Involution)
- → zunehmende Verminderung der Leistungsfähigkeit des Immunsystems:
 - → höhere Infektanfälligkeit
 - → höhere Tumor Anfälligkeit
- Cortexregion: Thymozyten.
- Markregion: besteht aus Epithelzellen, reifen Thymozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen.
- Makrophagen und dendritische Zellen wandern aus dem Knochenmark in den Thymus und haben dort eine zentrale Funktion bei der Differenzierung der Thymozyten.
- Reife Thymozyten verlassen als naive T-Zellen (TZ) den Thymus und gelangen in den Blutkreislauf.



28

Wandernde Lymphozyten

- B und T-Lymphozyten rezirkulieren zwischen Blut und sekund. lymphatischen Organen hin und her bis sie auf ein Antigen treffen.
- Bestimmte Adhäsionsmoleküle (Homing Rezeptoren) und deren Wechselwirkung mit Endothelialzellen der postkapillaren Venen(HEV) ermöglichen Ihnen über eine vöübergehende Haftung schliesslich in den LK einzuwandern (Diapedese).
- Nach Antigenkontakt und Aktivierung durch die antigenpräsentierenden Zellen verlieren die naiven Lymphozyten die Homing Rezeptoren – und können nicht mehr wander.

29

Selektine, Adresine und Integrine

- Die wichtigste Gruppe von Adhäsionsmolekülen, die dafür notwendig ist , dass Lymphozyten ihren Bestimmungsort erreichen, sind die Selektine (L-Selektin -CD62L- P-Selektin -CD62P- E-Selektin etc.).
- MadCam-1 kontrolliert den Eintritt von Lymphozyten in MALT (z.B Peyersche Plaque).
- P- und E- Selektin helfen bei der Einwanderung in entzündetes Gewebe.
- Die Integrine ICAM-1 und VCAM-1 (Familie der Immunglobuline) helfen u.a bei der Diapedese und ermöglichen auch den Einstrom von Plasma in das entzündete Gewebe woraufhin es zur Schwellung kommt.

30

Angeboren und Erworbene Immunität

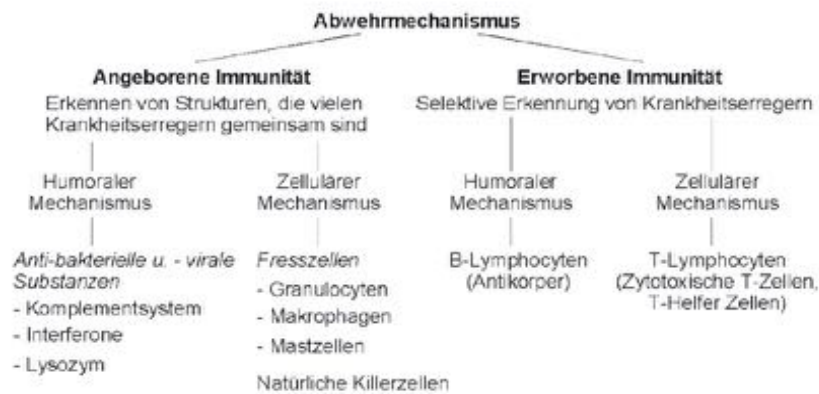


Abb. 1.14 Übersicht über die Abwehrmechanismen der angeborenen sowie der erworbenen Immunität

© Neumann, 2000, Springer Verlag

31

Angeborene und erworbene Immunität

Angeboren

- Erste aktive Effektorreaktionen, die nach einer Infektion wirksam werden (Phagozytose).
- 0–4 h nach einer Infektion.
- Nicht genug für einen ausreichenden Schutz.
- Zellen der angeborenen Immunität:
 - Makrophagen und DC.

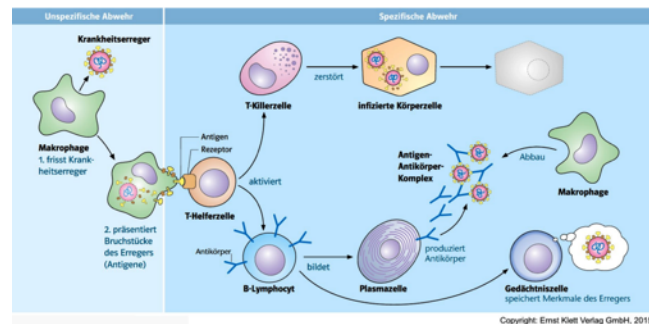
Erworben

- Entsprechenden Effektormechanismen können nicht sofort nach erfolgter Infektion eintreten, sondern müssen sich erst „entwickeln“.
- Humorale sowie zelluläre Mechanismen.
- Effektorzellen der Erworbenen Immunität :
 - B- Zellen, vermittelt über Ak (humoral)
 - und T- Zellen (zellgebunden).

32

Zweite Schutzbarriere – unspezifisches Immunsystem

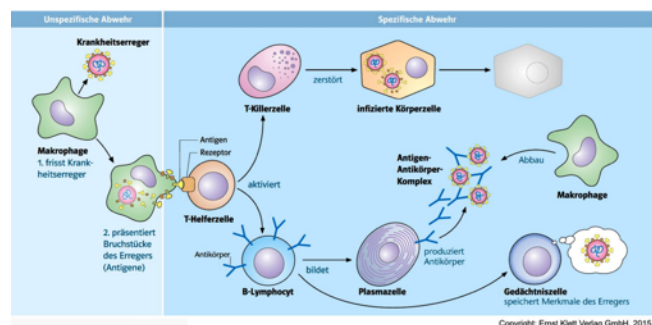
- Die unspezifische Abwehr ist **angeboren**. Sie dient als rasch einsetzende **Erstverteidigung** und ist **unspezifisch** gegen alle verschiedenen Eindringlinge gerichtet.
- Die im Blut **patrouillierenden** Immunzellen erkennen die Eindringlinge anhand ihrer Oberfläche, greifen diese sofort an und vernichten sie durch **Phagozytose (zelluläre Abwehr)**.
- Zudem sorgen diverse **Abwehrstoffe** in Blut und Lymphe für ein schnelles Unschädlichmachen von Fremdstoffen (**humorale Abwehr**).



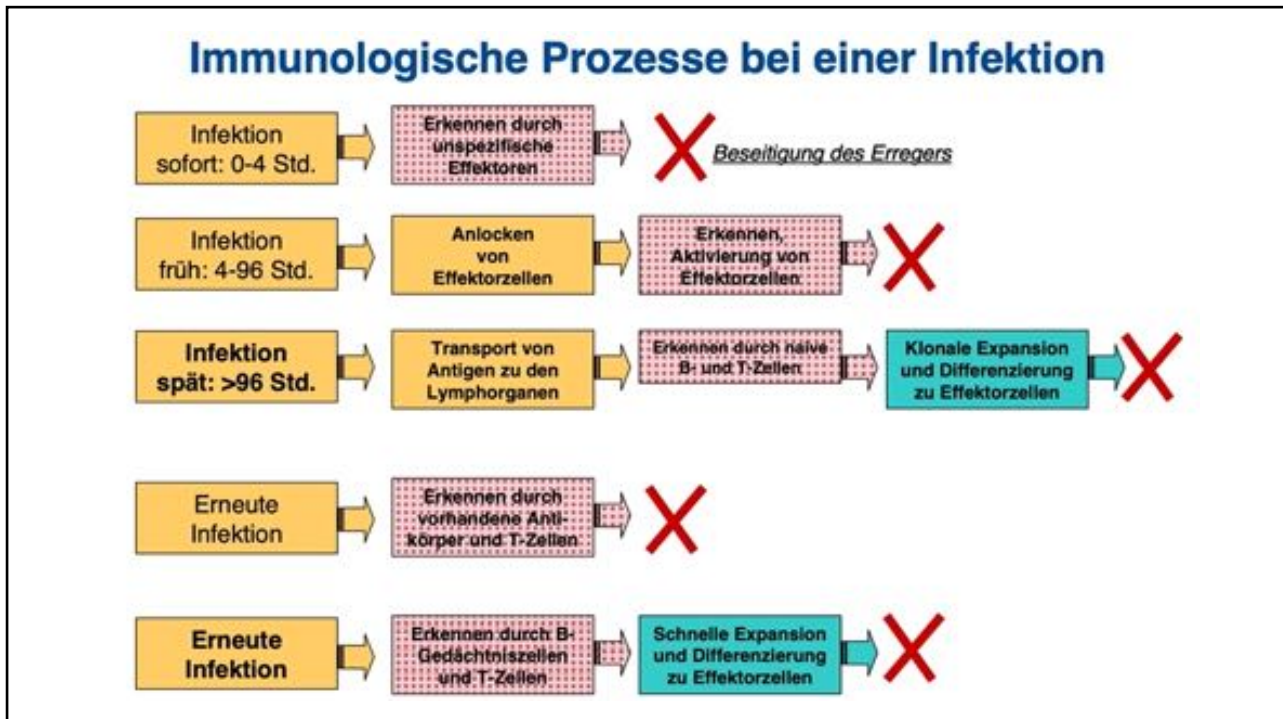
33

Dritte Schutzbarriere – spezifisches Immunsystem

- Die spezifische Immunantwort ist **langsamer** einsetzend als die unspezifische Abwehr.
- Wird ein Eindringling im Körper als solcher erkannt, werden **spezifisch** gegen diesen Eindringling **Abwehrmechanismen** entwickelt.
- Bei der humoralen Abwehr werden **Plasmazellen** produziert, welche ihrerseits für die Produktion von **spezifischen Antikörpern** verantwortlich sind.
- Zudem patrouillieren **T-Lymphozyten**, welche für die spezifisch zelluläre Immunantwort verantwortlich sind und sich bei Bedarf vermehren können.
- Bei der spezifischen Immunantwort bilden sich gleichzeitig **Gedächtniszellen**, welche bei erneutem Kontakt mit demselben Eindringling eine schnellere Gegenwehr gewährleisten. So geht das Immunsystem aus jedem überstandenen Infekt gestärkt hervor.



34



35

Rezeptoren des Immunsystems

36

Rezeptoren

- Erkennung von Selbst und Nicht- Selbst bzw. körpereigen und körperfremd und der Eliminierung letzeres.
- Im Laufe der Evolution hat unser Immunsystem bestimmte Erkennungsstrukturen (Rezeptoren) entwickelt zur Eliminierung körperfremder "Eindringlinge".

37

Rezeptoren der Angeborenen Immunität

- Toll Like Receptors (TLR's)
- NOD- like Receptors (NLR's)
- Manoserezeptor
- Rezeptoren des Komplementsystems
- Rezeptoren von natürlichen Killerzellen
- Scavenger Rezeptoren

38

Rezeptoren der erworbenen Immunität

- Einer der wichtigsten Antigenrezeptoren der erworbenen Immunität ist der Antikörper:
 - der membrangebunden auf der Oberfläche von B-Zellen
 - kann als löslicher Rezeptor im Laufe einer Immunantwort in großen Mengen sezerniert werden.
- Sogenannte "Mustererkennungsrezeptoren"
 - Ihre breite Verteilung und – Spezifität ermöglicht eine rasche Effektorreaktion in den Zellen der angeborenen Immunität.
 - Keimbahn kodiert, d.h sie können ihre Spezifität nicht ändern (für ein Rezeptor kodiert ein Gen).
 - Ermöglicht die Erkennung von vergangenen, aktuellen und zukünftigen Antigenen.

39

Antikörper

Emil Adolph von Behring (* 15. März 1854, † Marburg 31. März 1917):

- mittels Blutplasma oder Serum Antikörper von einer Person oder einem Tier auf eine andere Person übertragen werden konnten, die dann ebenfalls immun wurde.
- 1900 führte Emil von Behring Serum von Immunpferden ein, um Diphtherie zu heilen und zu verhindern.



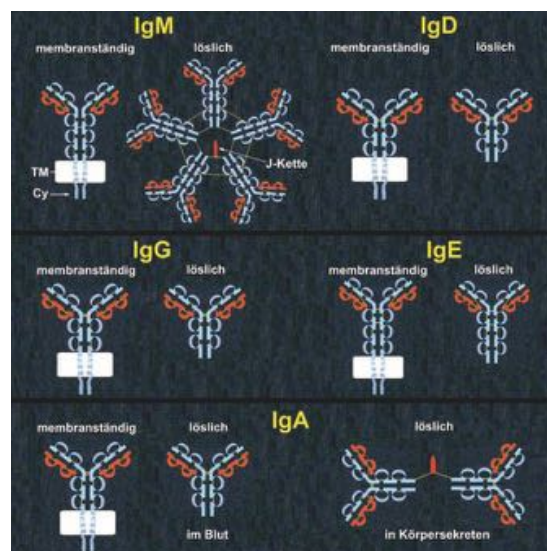
40

Antikörper

- Antikörper besitzen drei wesentliche Eigenschaften:
 - Sie wirken opsonisierend (umhüllend, oberflächenverändernd)
 - Können im gebundenen Zustand das Komplementsystem und andere unspezifische Abwehrsysteme aktivieren (über das Fc Fragment)
 - AK können aber auch neutralisieren (Toxine)
- Die Immunglobuline oder AK lassen sich in 5 Klassen unterscheiden:
 - IgG → Mengenmässig die grösste Fraktion im Serum
 - IgA → Schleimabsonderungen bzw. Körpersekreten (Darmlumen, Bronchien, Muttermilch, Speichel – und Tränenflüssigkeit)
 - IgM → IgM Antikörper sind die ersten Antikörper, die naive B-Zellen nach ihrer Aktivierung sezernieren
 - IgD
 - IgE → in geringer Konzentration im Serum, ist bei Allergikern meist erhöht

41

Antikörper

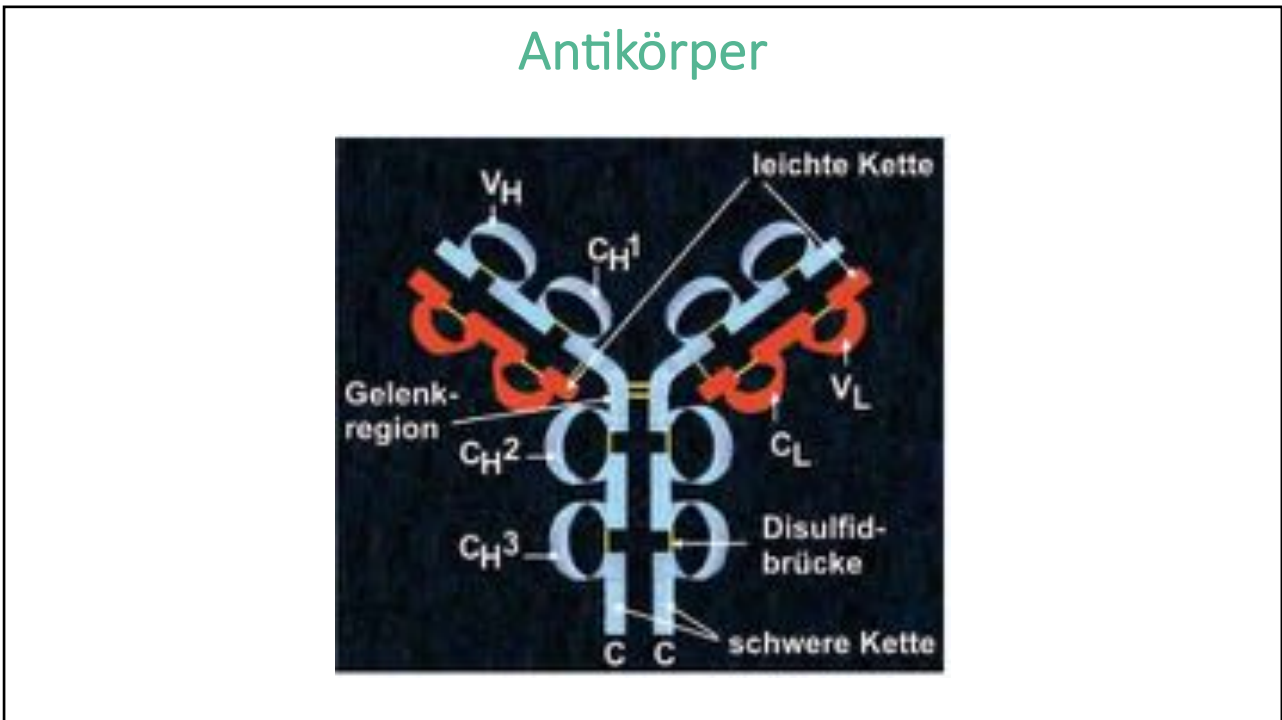


42

Tabelle 2.2 Übersicht über die Antikörperklassen, ihre Funktion und Verteilung. Die Antikörperklassen sind in der Reihenfolge aufgeführt, wie sie auch der genomischen Organisation entspricht. Die Antikörper der Klasse IgG3 und IgG1 können auf Zelloberflächen infizierter Zellen binden und über ihren Fc Anteil die Lyse durch natürliche Killerzellen einleiten. Dieser Vorgang wird als antikörperabhängig-zellvermittelte Zytotoxizität bezeichnet (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*). Antikörper der Klasse IgA können je nach Lokalisation als Monomer (m) oder als Dimer (d) vorliegen

	IgM	IgD	IgG3	IgG1	IgA1	IgG2	IgG4	IgE	IgA2
Schwere Kette	μ	δ	γ_3	γ_1	α_1	γ_2	γ_4	ϵ	α_2
Molekulargewicht (kDa)	970	184	165	146	160	146	146	188	160
Serumspiegel (Mittelwert beim erwachsenen in mg/ml)	1,5	0,03	1	9	3	3	0,5	5×10^{-4}	0,5
Halbwertszeit im Serum (Tage)	10	3	7	21	6	20	21	2	6
Klassischer Weg der Komplementaktivierung	+++	-	+++	++	-	+	-	-	-
Alternativer Weg der Komplementaktivierung	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Neutralisierung	+	-	++	++	++	++	++	-	++
Opsonisierung	-	-	++	+++	+	++	+	-	+
Bindung an natürliche Killerzellen (ADCC)	-	-	++	++	-	-	-	-	-
Bindung an Makrophagen und Phagozyten	-	-	+	+	+	-	-/+	+	+
Bindung an Mastzellen und basophile Granulozyten	-	-	+	+	-	-	-	+++	-
Reaktivität mit Protein-A aus Staphylococcus aureus	-	-	-/+	+	-	+	+	-	-
Transfer durch die Plazenta	-	-	++	+++	-	+	-/+	-	-
Transport durch das Epithel	+	-	-	-	+++ (d)	-	-	-	+++ (d)
Diffusion zu extravaskulären Stellen (z.B. in Gewebe hinein)	-/+	-	+++	+++	++ (m)	+++	+++	+	++ (m)

43



44

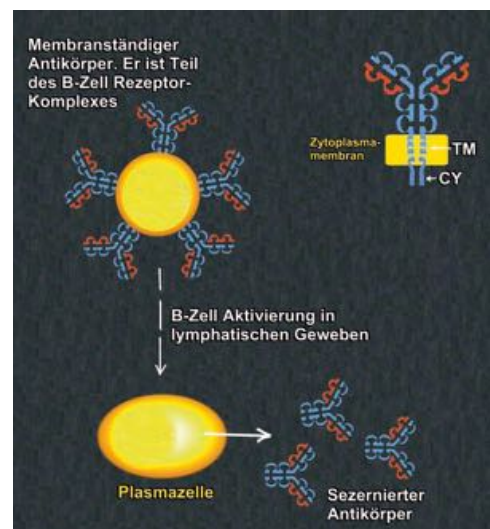
Antikörper

- Sowohl membranständig als Teil des B- Zell Rezeptors und auch als lösliche Antikörper , nach erfolgter Aktivierung (Plasmazelle).
- Werden nur von B-Zellen produziert.
- AK sind die humorale (lösliche) Antwort der erworbenen Immunität im Verlauf einer Infektion.
- Die Antikörperklasse wird alleine durch die konstante Region der schweren Immunglobulinkette festgelegt.
- Für jede Antikörperklasse gibt es Rezeptoren (FcRezeptoren, FcR), die zell-typspezifisch verteilt sind.
- Je nach Rezeptorwechselwirkung wird zelltypabhängig ein anderer biologischer Prozess in Gang gesetzt.

45

Antikörper

- Sezernierte Antikörper besitzen keine Transmembranregion und auch keine zytosolische Region mehr.
- Kommt es zur Aktivierung der B-Zelle in lymphatischen Geweben, so beginnt die B-Zelle zu proliferieren.
- Ein Teil der Nachkommenzellen differenziert zu Plasmazellen.



46

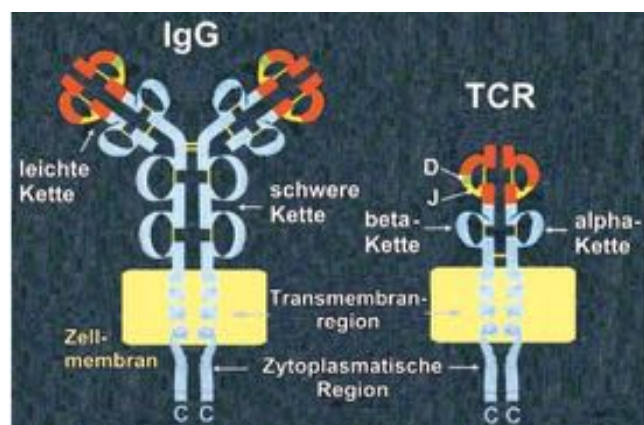
T- Zell Rezeptor

- Zelluläre Komponente der erworbenen Immunität.
- Auch die T- Zellen besitzen spezifische Rezeptoren auf Ihrer Zelloberfläche die im Gegensatz zu den B-Zellen keine Antigene binden sondern antigene Peptide.
- T-Zellen erkennen und reagieren auf ein antigenes Peptid (allgemein: Antigen) nur dann, wenn sie es im Verbund mit dem eigenen MHC Molekül präsentiert bekommen.

47

T- Zell Rezeptor

- Der T-Zell Rezeptor besteht aus zwei Transmembranproteinen – einer alpha- (α) und einer beta- (β) Kette, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind.



48

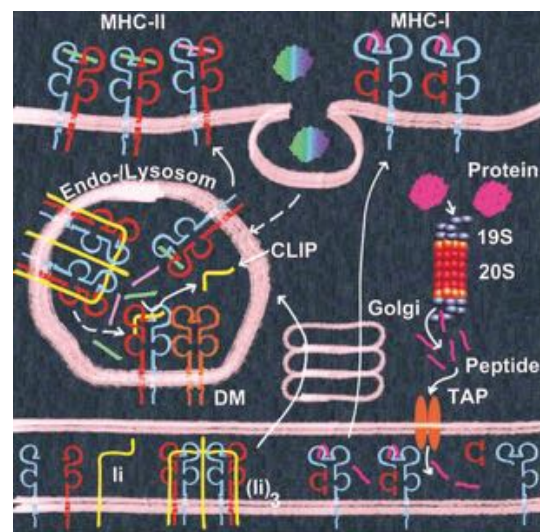
Der MHC

- Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (MHC, major histocompatibility complex).
- Beim Menschen werden auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 eine Reihe von Proteinen kodiert, die eine wichtige immunologische Funktion besitzen.
- Einigerdieser Proteine sind Peptidrezeptoren, die dem Immunsystem anti-gene Fragmente zugänglich machen.
- **Zwei Klassen:**
 - MHC - Klasse I
 - MHC - Klasse II
- Beim Menschen werden die MHC Moleküle als human leucocyte antigen bezeichnet (HLA).
- Jeder Mensch hat seine individuelle Ausstattung von Klasse-I und -II Peptidrezeptoren besitzt und damit ein individuelles Spektrum von antigenen Peptiden (s.a Transplantologie).
- Die Präsentation von Peptiden über MHC-I und -II Moleküle bezieht sich darauf, dass die Peptide im Verbund mit diesen Molekülen auf die Zelloberflächetransportiert werden und dort für die Erkennung von T-Zellen bereitstehen.

49

MHC-I und -II Prozessierungswege

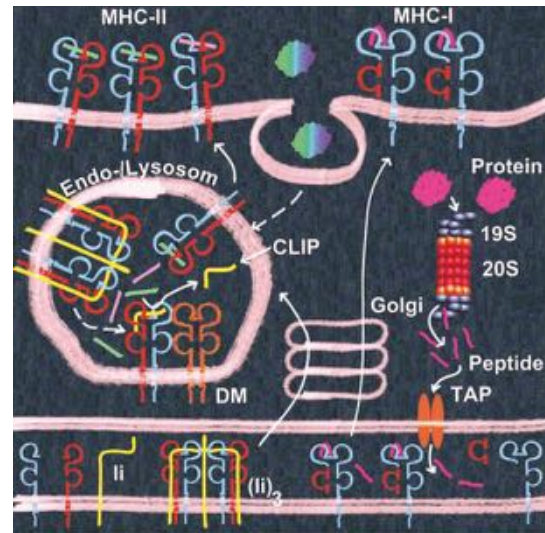
- **MHC-I** Moleküle werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert.
- Binden Peptide, die aus dem Zytosol stammen (**endogene Antigene**):
 - Virale Antigene
 - Tumorantigene



50

MHC-I und -II Prozessierungswege

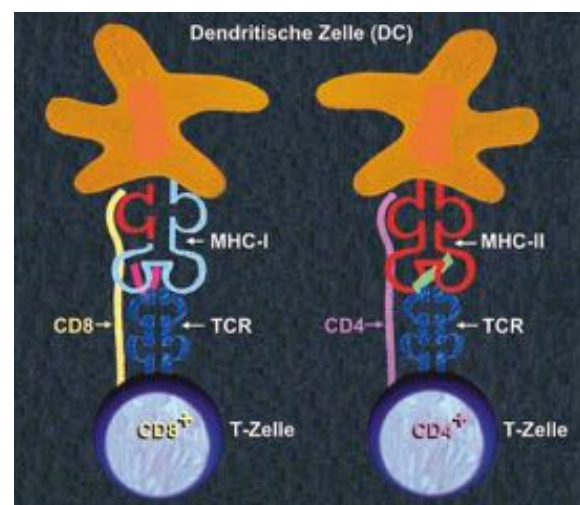
- **MHC-II** Moleküle werden nur von antigen-präsentierenden Zellen präsentiert.
- Peptide, die über **MHC-II** präsentiert werden, stammen aus dem Abbau von aufgenommenen, extracellulären Substanzen (**exogene Antigene**):
 - extrazellulär aufgenommene Proteine,
 - mikrobielle Bestandteile
 - durch Autophagie gebildete, körpereigene Peptide



51

Die MHC Restriktion

- T-Zellen erkennen und reagieren auf ein Antigen nur dann, wenn es im Verbund mit dem eigenen MHC Molekül präsentiert wird:
- CD4 bindet an die $\beta 2$ Domäne von MHC-II Molekülen
- während CD8 an die $\alpha 3$ Domäne von MHC-I Molekülen bindet
- Zytotoxische T-Zellen besitzen CD8 als Korezeptor auf ihrer Zelloberfläche.



52

Effektorreaktion der angeborenen und erworbenen Immunität

53

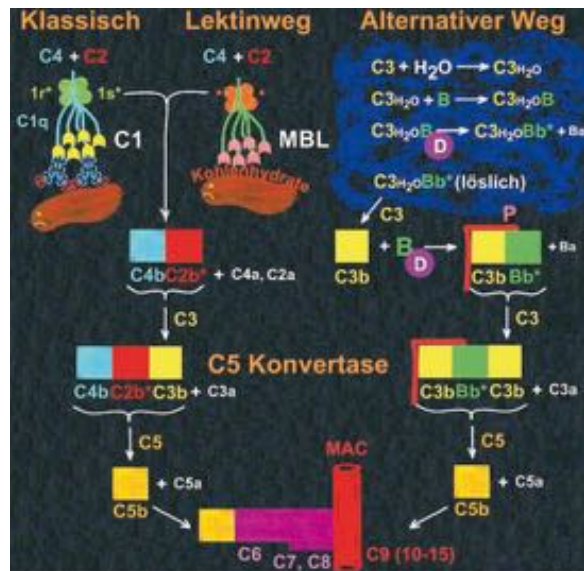
Effektorreaktion der angeborenen und erworbenen Immunität

- Das Komplementsystem
- Cytokine
- NK- Zellen
- Makrophagen
- Zytotoxische T- Zellen
- T- Zellen

54

Das Komplementsystem

- Reihe von löslichen, hitzelablen Proteinen im Serum (u.a. C1 bis C9, C = Komplement; engl. complement).
- Werden in der Leber gebildet und von hier in die Blutbahn sezerniert.
- Funktionen:
 - Opsonierung
 - Zytolyse über MAC (Membran – Angriff- Komplexe)
 - Aktivierung weiterer Zellen



55

Cytokine

- Lösliche Polypeptide.
- Vielfältige Funktionen:
- U.a Beeinflussung hämatopoetischer Zellen
- Beteiligung an Effektorreaktionen gegen pathogene Keime

	Angeborene Immunität	Erworbene Immunität
Cytokin	IFN γ , TNF α , IL1, IL12	IFN γ , IL2, IL4, IL5
Produzent	Makrophagen, NK-Zellen	T-Zellen
Stimulus für die Produktion	Lipopolysaccharide (LPS), virale RNA, IFN γ	Protein-Antigene
Menge	im Serum nachweisbar	gering; im Serum normalerweise nicht nachweisbar
Lokale oder systemische Wirkung	lokal und systemisch	lokal
Bedeutung bei Krankheiten	septischer Schock	lokale Entzündung des Gewebes
Inhibitoren der Cytokinsynthese	Corticosteroide	Cyclosporine

56

Cytokine

Cytokine der angeborenen Immunität		
Cytokin	Quelle	Physiologische Funktion und Zielzellen
TNF α (Tumor-Nekrose-Faktor)	Makrophagen, T-Zellen	Endothel, Neutrophile: Aktivierung Hypothalamus: Fieber Leber: Synthese von Akute-Phase-Proteinen Muskel-/Herzgewebe: Abbau wirkt in hohen Konzentrationen auf viele Zelltypen apoptotisch; Allgemein: Entzündungsvermittler
Type I Interferone (IFN α , IFN β)	IFN α : Makrophagen IFN β : Fibroblasten	Alle Zellen: antiviraler Status wird induziert, MHC Klasse-I wird exprimiert NK-Zellen: Aktivierung
Type II Interferon (IFN γ)	NK-Zellen, T-Zellen (T α 1 und CD8 α)	Makrophagen: Aktivierung B-Zellen: Klassenwechsel in Richtung IgG T-Zellen: führt zu T α 1-Differenzierung Verschiedene Zellen: verstärkte Expression von MHC Klasse-I und Klasse-II Molekülen; verstärkte Antigen-Prozessierung und Präsentation; Allgemein: Entzündungsvermittler
Chemokine (z.B. IL8)	Makrophagen, Endothelzellen, T-Zellen, Fibroblasten, Blutplättchen	Leukozyten: Aktivierung, Chemotaxis, Wanderung in das infizierte Gewebe
IL1	Makrophagen, Endothelzellen, einige Epithelzellen	Endothelzellen: Aktivierung (Adhäsionsmoleküle werden induziert) Hypothalamus: Fieber Leber: Synthese von Akute-Phase-Proteinen Allgemein: Entzündungsvermittler
IL6	Makrophagen, Endothelzellen, T-Zellen	Leber: Synthese von Akute-Phase-Proteinen
IL10	Makrophagen, T-Zellen (hauptsächlich T α 2)	Makrophagen, dendritische Zellen: inhibiert die Produktion von IL12, die Expression von kostimulatorischen Molekülen sowie von MHC Klasse-II Molekülen
IL12	Makrophagen, dendritische Zellen	T-Zellen: führt zur Differenzierung von T α 1 Zellen. NK-Zellen und T-Zellen: Synthese von IFN γ NK-Zellen: verstärkt das zytolytische Potential Allgemein: Entzündungsvermittler

Cytokine der angeborenen Immunität		
Cytokin	Quelle	Physiologische Funktion und Zielzellen
IL15	Makrophagen	NK-Zellen: Proliferation T-Zellen: Fördert die Proliferation von Gedächtnis CD8 α T-Zellen
IL18	Makrophagen	NK-Zellen und T-Zellen: Synthese von IFN γ

57

Cytokine

Cytokine der erworbenen Immunität		
Cytokin	Quelle	Physiologische Funktion und Zielzellen
IL2	T-Zellen	T-Zellen: Proliferation, verstärkte Cytokin Produktion NK-Zellen: Aktivierung (verstärkt das zytolytische Potential) und Proliferation B-Zellen: Proliferation
IL4	CD4 α T-Zellen (T α 2), Mastzellen	B-Zellen: Klassenwechsel zu IgE T-Zellen: Differenzierung zu T α 2-Zellen Makrophagen: inhibiert die IFN γ vermittelte Makrophagenaktivierung
IL5	CD4 α T-Zellen (T α 2)	Eosinophile: Aktivierung; fördert die Differenzierung von Eosinophilen im Knochenmark B-Zellen: Proliferation, Klassenwechsel zu IgA
TGF β (transforming growth factor- β)	T-Zellen (Treg), Makrophagen	T-Zellen: inhibiert die Proliferation und deren Effektorreaktionen B-Zellen: inhibiert die Proliferation; Klassenwechsel zu IgA Makrophagen: Inhibiert die Aktivierung von Makrophagen
LT (Lymphotoxin)	T-Zellen	Endothelzellen: Aktivierung (verstärkt die Expression von Adhäsionsmolekülen) Neutrophile: Aktivierung Lymphatische Organe: ist an der Entstehung von lymphatischen Strukturen (Organogenese) beteiligt
IL13	CD4 α T-Zellen (T α 2)	B-Zellen: Klassenwechsel zu IgE Epithelzellen: verstärkt die Schleimproduktion Makrophagen: inhibiert die Aktivierung von Makrophagen
IL17	CD4 α T-Zellen (T α 17)	Mobilisierung von Neutrophilen; Bildung von Granulozyten im Knochenmark; Induktion von IL6, G-CSF, GM-CSF sowie Adhäsionsmolekülen in unterschiedlichen Zelltypen

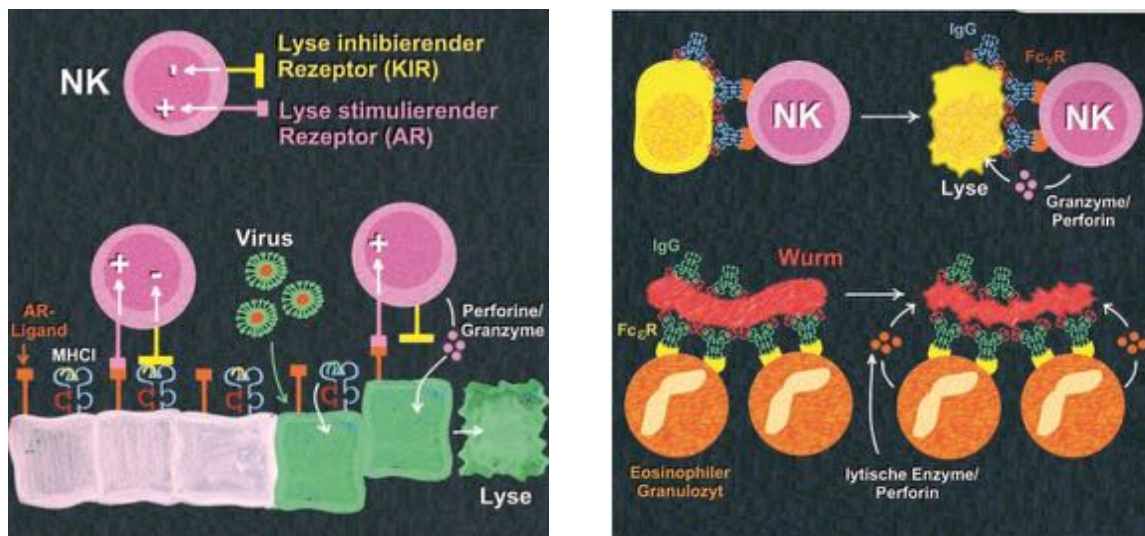
58

Natürliche Killerzellen

- Besitzen die Fähigkeit virusinfizierte Zellen oder entartete Zellen (Tumorzellen) töten zu können.
- Anteil der NK zellen an den zirkulierenden T- Zellen, zwischen Lymphe und Blut, beträgt etwa 5-10%.
- Peripher sind es etwa 3%.
- Weitere 3% in den lymphatischen Geweben.
- 2 Wege wie NK Zellen ihre Zielzellen erkennen und zerstören:
 - Lyse aktivierende Rezeptoren (AR, *aktivierende Rezeptoren*) und Lyse inhibierende Rezeptoren (KIR, *killer cell immunoglobulin-like receptor*).
 - Antikörper abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC).

59

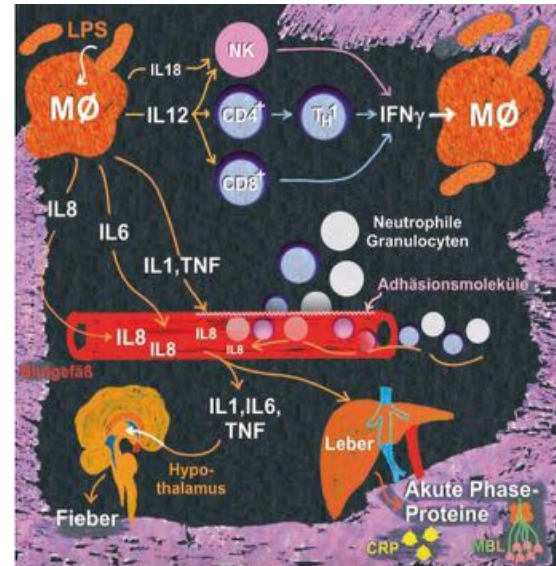
NK- Zellen



60

Makrophagen

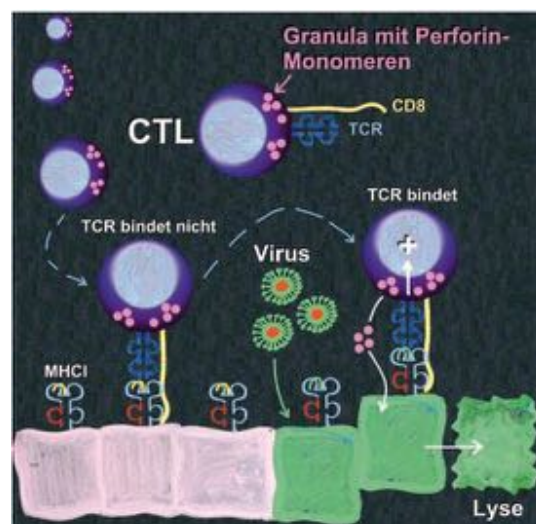
- LPS, ein bakterielles Liposacharid das Bestandteil der äusseren Membran von gram- Bakterien ist aktiviert Makrophagen und DC's.
- Die so aktivierten Makrophagen produzieren u.a eine Reihe von Cytokinen, die eine Entzündung auslösen
 - Interleukine, TNF, Pyrogene, Akute Phase Proteine, anlockung von T-Zellen, NK-Zellen...



61

Zytotoxische T-Zellen

- CD8+ T-Zellen.
- Für das Immunsystem besteht die einzige Möglichkeit einer effektiven Bekämpfung von viralen Infektionen darin, die infizierte Zelle mit Hilfe der zytotoxische T-Zellen zu töten.



62

WELL DONE YOU!

YOU MADE IT THROUGH THE FIRST PART 

63

ANY QUESTIONS ?

64

Vorschau auf Teil 2 am 11. Mai 2021

65

Herzlichen Dank für Ihr Interesse und
Ihre Aufmerksamkeit ! 🙌🙏

66