

# Grundlagen der Immunologie

(Zahnmedizin)

1. Vorlesung

Einführung, Aufbau des Immunsystems  
(angeborene-, erworbene- und natürliche  
Immunität).

*Dr. Ferenc Boldizsár*

# Einführung in das Fach 1.

- Bitte folgen Sie unsere Website: **www.immbio.hu** während dem ganzen Semester für up-to-date Informationen über unserem Unterricht.
- Die Leistungskontrolle während des Semesters werden online mit Hilfe von „**moodle.pte.hu**“ **Website** durchgeführt. Am Anfang des Semesters alle Studenten werden mit Neptunkod in „**moodle.pte.hu**“ System automatisch registriert.

# Einführung in das Fach 2.

- **2 Vorlesungen / Woche** (eigene Notizen zu machen!) Namensliste wird jede Woche durchgeführt. Maximum 3 Abwesenheiten werden erlaubt!
- **Semestertest:** 2 Tests (30-30 Fragen, 45 Min) über die **Vorlesungsthemas** auf „[moodle.pte.hu](http://moodle.pte.hu)“ auf den 6. und 12. Wochen in Computerräumen der Universität. Zur Anerkennung des Semesters sind mindestens 50% auf beide Tests notwendig. Erzielt eine Student in beiden Tests mehr als 25 Punkte, geben wir ihr für die Prüfung die Note „Ausgezeichnet“ (5).
- **Prüfung: online Testprüfung** in Computerräumen der Universität: von den Vorlesungsmaterialien. Bewertung: minimum Stufe: 66%; 2: 66-71%, 3: 72- 77%, 4: 78-83%, 5: 84%
- **Website:** [www.immbio.hu](http://www.immbio.hu)

# Universität Pécs (Fünfkirchen), Medizinische Fakultät, Institut für Immunologie und Biotechnologie



Direktor:  
Prof. Dr. Timea Berki



Adresse:  
**7624, Pécs,**  
**Szigeti út 12.;**  
**Tel.: 06-72-536-**  
**288; Fax.:06-72-**  
**536-289**



Dr. Ferenc  
Boldizsár



Dr. Péter  
Engelmänn



Dr. Zoltán  
Kellermayer

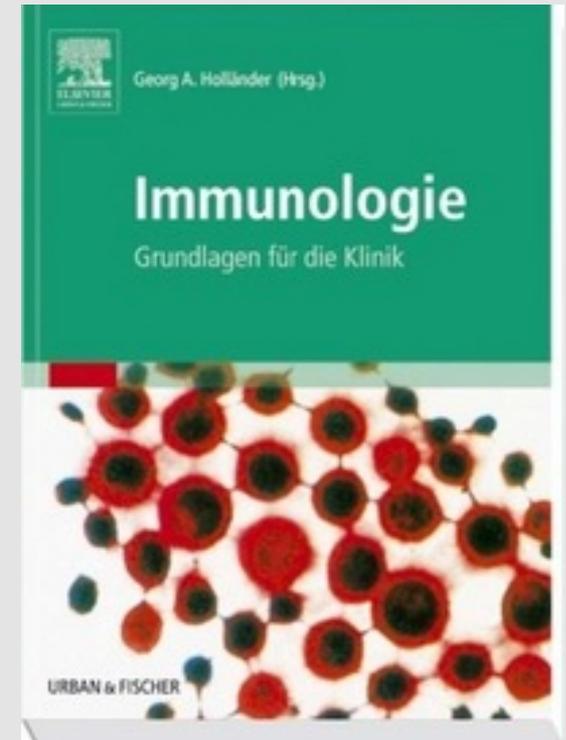
# Empfohlene Literatur

[www.immbio.hu](http://www.immbio.hu)

Georg A. Holländer: **Immunologie – Grundlagen für Klinik und Praxis** (Elsevier 2006)

Christine Schütt, Barbara Bröker: **Grundwissen Immunologie** (Spektrum 2006)

Anna **Erdei**, János **Gergely**: **Immunbiologie in Bildern** (Medicina 2005)



Kartoniert, Paperback  
2006  
IX, 291 S. m. 75 farb. Abb.  
27 cm  
ISBN: 978-3-437-21301-4

# Einführung in das Fach 3.

- Warum ist es wichtig die Immunologie zu lernen?
  - Das Immunsystem ist auf die eine oder andere Art in fast allen menschlichen pathologischen Zuständen und Vorgängen involviert.
  - Viele Labordiagnostiken basieren auf immunologischen Methoden. (mehr später)
  - Eine zunehmende Zahl an Krankheiten können durch manipulation des Immunsystems behandelt werden. (mehr später)
  - Autoimmune Krankheiten betreffen 7-8% der Bevölkerung. Sie sind chronisch und im allgemeinen nicht heilbar, können aber häufig effektiv behandelt werden. (mehr später)
  - Die Zahl der Patienten mit einem kompromittierten Immunsystem hat in letzter Zeit zugenommen. (Durch therapeutische Immunsuppression und HIV, mehr später)
  - Laien haben auch starke Meinungen bezüglich Immunologie. → Medien neigen dazu medizinische Fakten mit Quacksalberei und Pseudowissenschaft zu vermischen.

**First Case of Diphtheria in Spain Since 1986  
After Parents Shun Vaccination**

**TIME**

Nachrichten vom Juni 2015

# Unserer Gedankengang

- Moleküle
- Zellen
- Geweben
- Funktionen

***Wir beschäftigen uns erhöht mit Bereiche die von zahnmedizinische Sichtpunkt besonders signifikant sind.***

# Grundbegriffe

- **IMMUNIS,- e** (*Julius Caesar*) = “frei sein von etwas”. Wenn man im alten Rom von z.B. Steuern, Gesetzen oder Krankheiten befreit war, sagte man immunis.
- **IMMUNITÄT:** Unanfälligkeit gegenüber einer Krankheit;
- **IMMUNOLOGIE:**
  - junge Wissenschaft
  - Forschungsgebiet der theoretischen und angewandten Biologie
  - analysiert die Einheiten, die für Selbst- und Nichtselbsterkennung (1), die Beseitigung der Eindringlinge (2) und den Schutz des Körpers (3) verantwortlich sind.
  - Die Immunologie ist ein Querschnittsfach, d.h. sie spielt in allen klinischen Fachdisziplinen eine Rolle: von der **Dermatologie** bis zur **Neurologie**, von der **Impfprophylaxe** bis zur **Stammzelltransplantation**

# Definition von „Antigen“

**Detre (Deutsch) László (1874-1939):**

**ANTIBODY GENERATOR:** ein Stoff der löst Antikörperproduktion aus (1899)

**Modern Definition:** ein Stoff der von T- oder B Zellrezeptoren erkannt wird und löst eine aktiv Immunantwort oder Toleranz aus entsprechend dem immunogenetischen Hintergrund von dem Wirtorganismus (MHC-Haplotyp).

# Hauptaufgabe des Immunsystems

**Das Immunsystem ist eine strukturelle und funktionelle Netzwerk.**

Erhaltung der Integrität des Organismus

Schutz vor **externen pathogenen Erregern** (z.B. Viren, Bakterien, Parasiten)

Elimination der eigenen **pathologisch veränderten Zellen** (z.B. Viral infizierte Zellen, Krebszellen)

Erkennung und Unterscheidung von normale **organismuseigenen Strukturen** und veränderte eigene- oder fremde Strukturen.

**IMMUNANTWORT**  
(entweder aggressiv oder immunologische Toleranz)

# Immunsystem

## ERKENNUNG

EIGENE

NICHT-EIGENE

normale Immun-homeostase

TOLERANZ

ELIMINIERUNG



AUTOIMMUNITÄT

TUMOREN

IMMUN  
DEFIZIENZEN

ÜBEREMPFIN-  
DLICHKEITS  
REAKTIONEN

VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

# Aufbau des Immunsystems



## Angeborene

- Nicht antigenspezifisch
- Keine immunologische Gedächtniss
- Schnell
- Lineare Verstärkerung

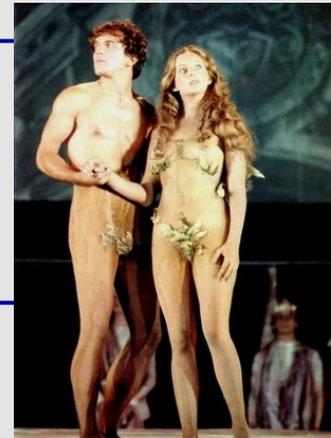


## Erworbene (adaptiv)

- Antigenspezifisch
- Immunologische Gedächtniss
- Aktiviert sich nach Latenzzeit
- Exponentielle Verstärkerung

## Natürliche

Angeborene-ähnliche Immunität mit adaptive Eigenschaften.



# Angeborene Immunität

- ◆ **Mustererkennungsrezeptoren**  
(Pattern recognition receptors (PRR))
- ◆ **Patogen-assoziierte molekuläre Muster** (Pathogen associated molecular patterns (PAMP))
- ◆ **Erste Abwehrlinie**
- ◆ **Niedrige Zahl von molekular-unterschiedliche Rezeptoren und hohe Zahl von erkannte molekuläre Muster**
- ◆ **Haupt molekuläre Komponenten:** antibakterielle Peptide, Komplementfaktoren und ihre Rezeptoren, Hitzeschockproteine, Fc Rezeptoren, Entzündliche Zytokine, Wachstumsfaktoren, Histamin
- ◆ **Haupt zelluläre Komponenten:** Makrofagen, Monozyten, NK Zellen, Granulozyten, Mastzellen



# Erworbene (adaptív) Immunität

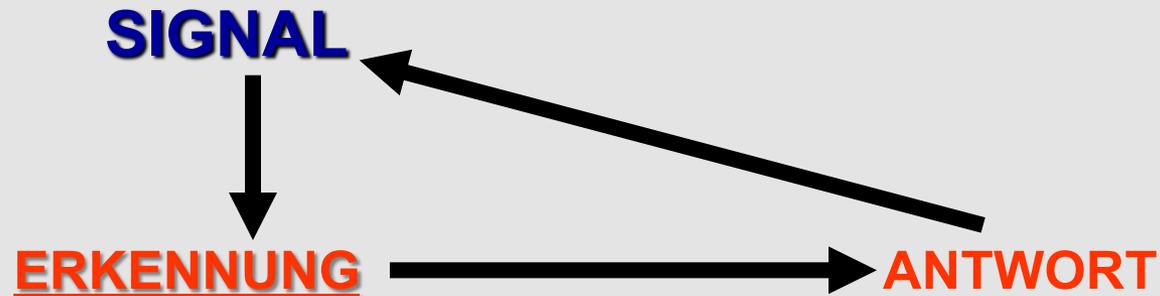
- ◆ Antigenrezeptoren (BCR, TCR)
- ◆ Epitopspezifität
- ◆ Adaptív Immunantwort
- ◆ Hoche Zahl von molekular unterschiedliche Rezeptoren und hoche Zahl von erkannte Antigene
- ◆ Haupt molekuläre Komponenten: Antikörper, MHC, T- und B Zellrezeptoren, Lymphatische Zytokine
- ◆ Haupt zelluläre Komponenten: T Zellen ( $\alpha\beta$ ), B Zellen, Antigepräsentierende Zellen



# Natürliche Immunität

- ◆ **Antigenerkennungsrezeptoren (BCR,TCR) mit begrenzte Spezifität**
- ◆ **Mustererkennungsprofil**
- ◆ **Angeborene-ähnliche Immunantwort**
- ◆ **Limitierte Zahl von Antigenrezeptoren und hohe Zahl von erkannte Antigene**
- ◆ **Haupt molekuläre Komponenten: iNKT,  $i\gamma\delta$ T, MAIT, IEL, CD5+ B1 sejték**
- ◆ **Haupt zelluläre Komponenten: natürliche (auto)antikörper**

# Theoretische Schema des angeborenen Immunsystems



# Theoretische Schema des erworbenen Immunsystems



# Grundlagen der Immunologie

(Zahnmedizin)

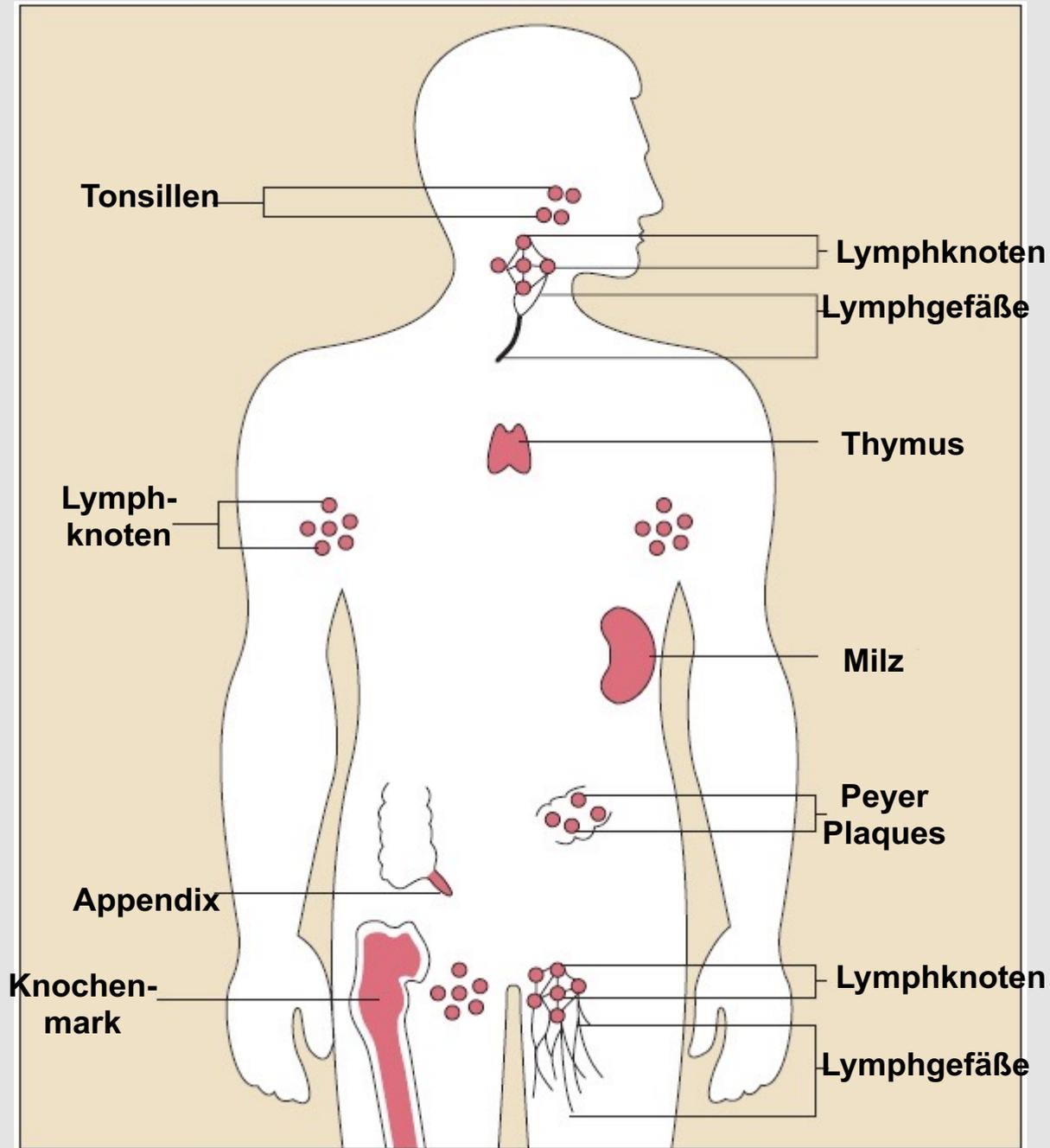
## 2. Vorlesung

Entwicklung und Struktur von den Zellen und Geweben des Immunsystems

*Dr. Ferenc Boldizsár*

# Organe des Immunsystems

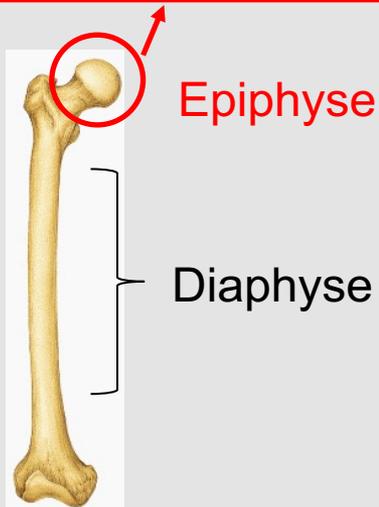
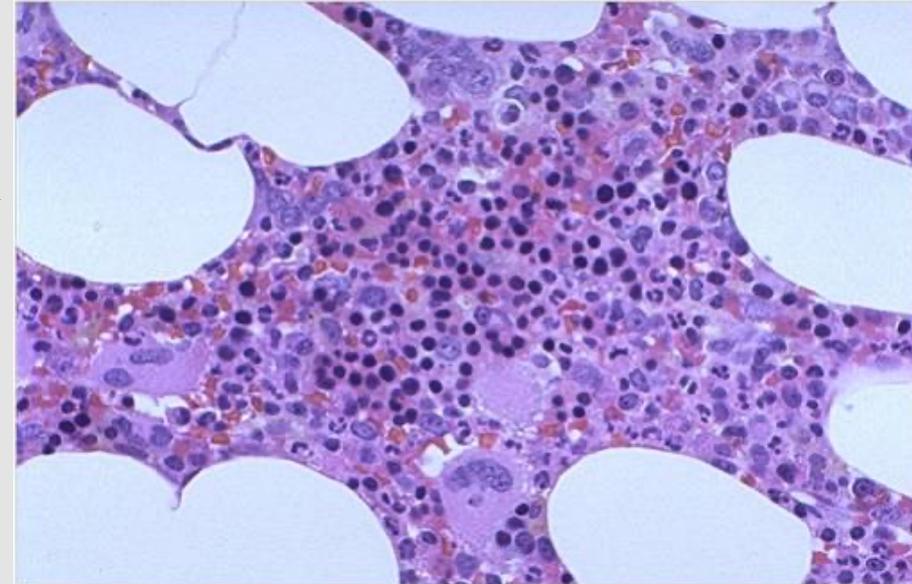
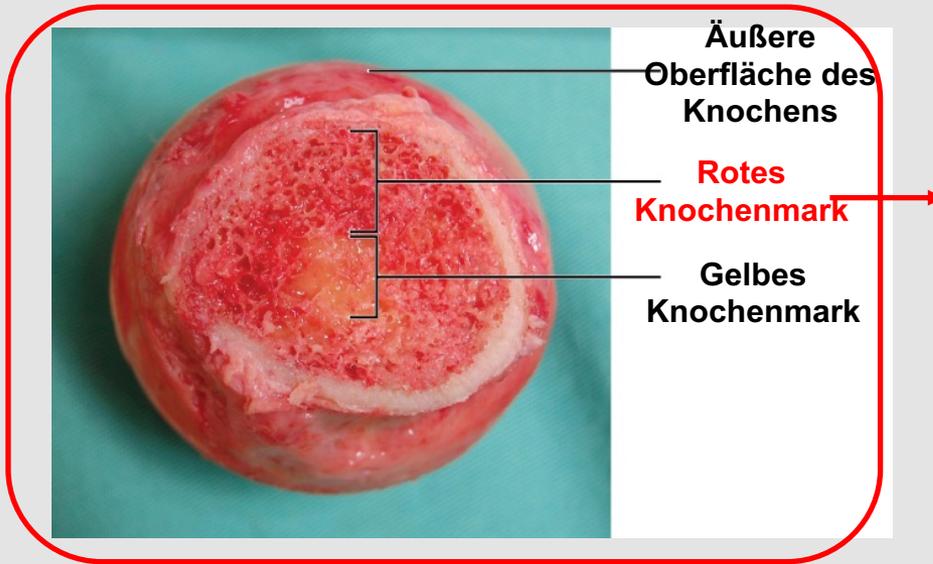
- Das Immunsystem besteht aus einem **Netzwerk** von Zellen und Organen. (Der gesamte Körper muss vor Erregern geschützt werden.)
- Lymphoide Organe:
  - Primäre (für die Produktion von Immunzellen)
    - **Knochenmark, Thymus**, embryonische Leber (+Bursa Fabricii in Vögeln [Nomenklatur: „B“ Lymphozyten stammen von der Bursa und „T“ Zellen vom Thymus<sup>[1.]</sup>])
  - Sekundär (Ort der Antigenerkennung und Immunantwort)
    - **Lymphknoten, Milz, MALT** (mucosa-assoziiertes lymphatic tissue), **SALT** (skin-associated lymphatic tissue)
  - Tertiär (pathologisch, normalerweise bei chronischer Entzündung)
    - Z.B. ektopische (=an einer abnormen Stelle) Lymphfollikel



# Knochenmark (medulla ossium)

- Spongiöses Gewebe im Knocheninneren das 4-5% des Gesamtkörpergewichts in Erwachsenen ausmacht. ( $\approx 2,6$  kg)<sup>[2.]</sup>
- Rotes Knochenmark (medulla ossium rubra):
  - Befindet sich in **kurzen und flachen Knochen** (Sternum, Rippen, Schlüsselbein, Becken, Wirbel und Schädel) und in der **Epiphyse der langen Knochen** (z.B. Femur)
  - Funktion: Produziert Zellen des Blutes (Hämatopoese) → allein  $10^{11}$  neue Neutrophile Granulozyten täglich<sup>[3.]</sup> (Der menschliche Körper besteht aus ca.  $3,7 \times 10^{13}$  Zellen)<sup>[4.]</sup>
- Gelbes Knochenmark (medulla ossium flava):
  - Befindet sich in der **Diaphyse der langen Knochen**
  - Besteht aus Adipozyten, kann sich aber bei Bedarf in rotes Knochenmark umwandeln (z.B. nach Blutverlust)

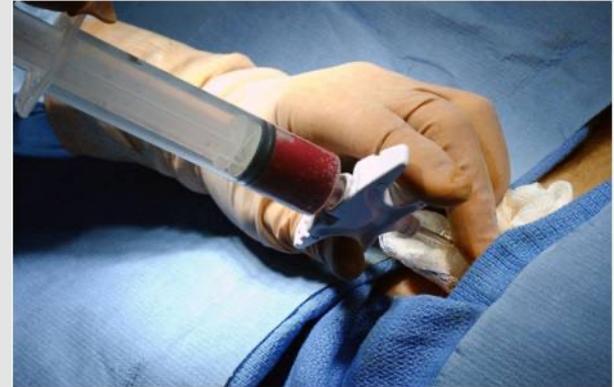
# Struktur des roten Knochenmarks



- Spongöses Knochengewebe mit Sinusoiden, Räume sind mit Zellen verschiedener Abstammungen die sich der Hämatopoese unterziehen (siehe später), Stromazellen und Adipozyten gefüllt [2.]
- Reife und unreife/naive B-Zellen verlassen das Knochenmark, während T-Zellen die im Knochenmark produziert werden zu unreif sind, und im Thymus weiter reifen müssen.
- **Reif:** Können Antigen erkennen
- **Naiv:** sind noch nicht auf Antigene getroffen.

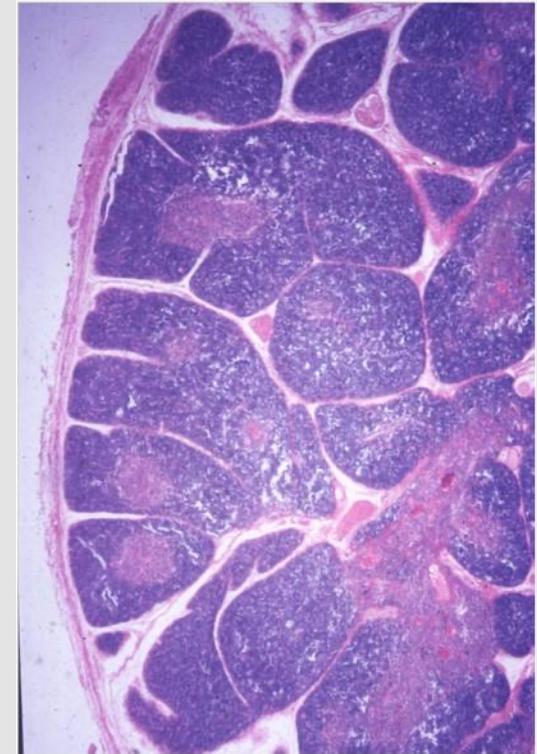
# Klinische Bedeutung des Knochenmarks

- Knochenmarksbiopsien oder –aspiration für histologische und zytologische Beurteilung bei hämatologischen Krankheiten (z.B. Leukämie, aplastische Anämie, etc.)
  - Probenentnahme von: **Crista Iliaca** oder **Sternum**<sup>[5.]</sup>
- Sammeln hämatopoetische Stammzellen (HSC) für die Durchführung eine Knochenmarks-transplantation
  - Üblicherweise aus peripherem Blut nach einer Zellmobilisierung gesammelt. <sup>[6.]</sup>

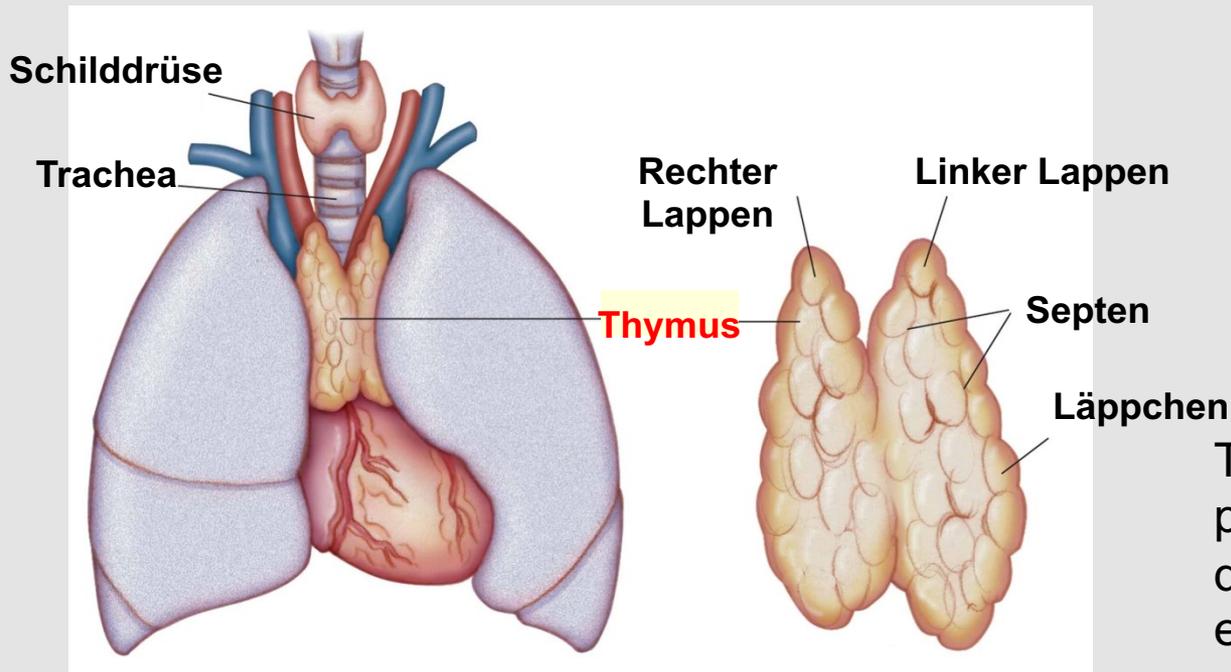


# Thymus

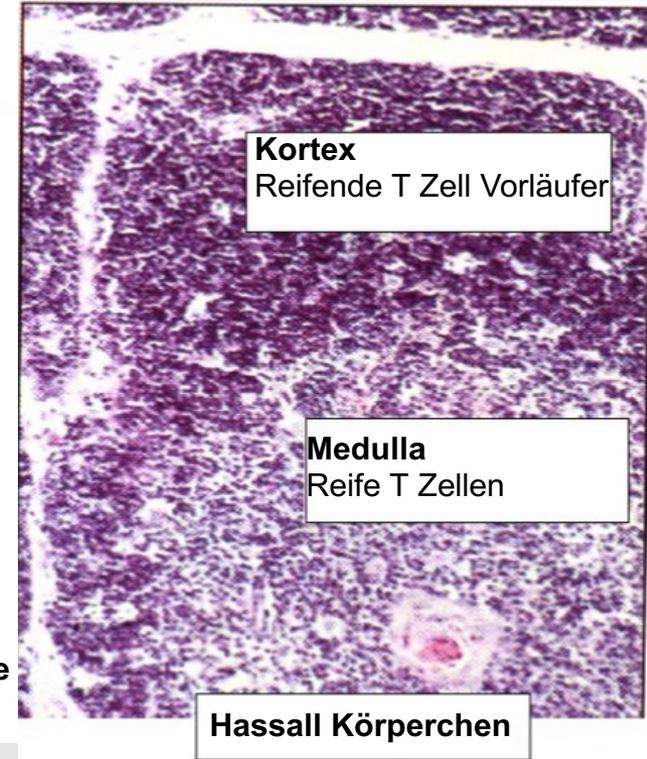
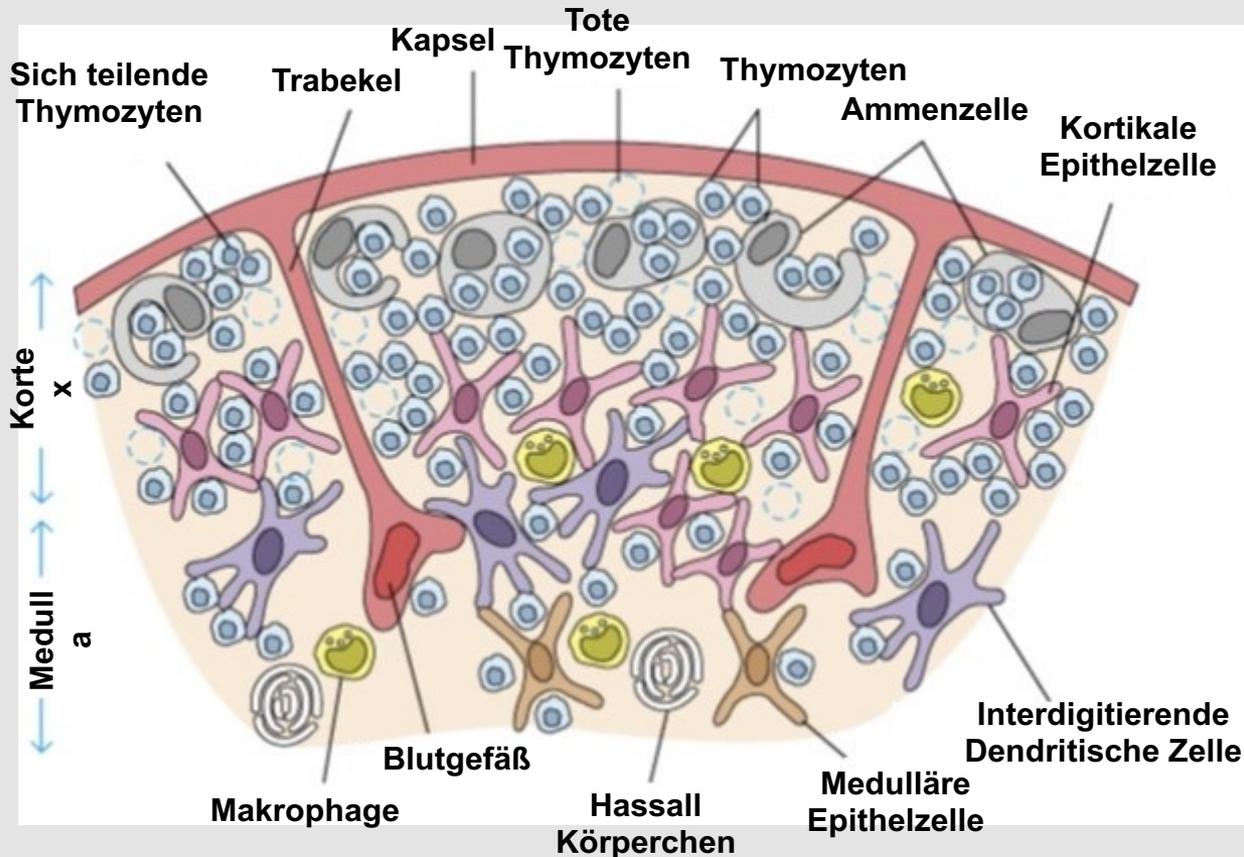
- Ein lobuliertes Organ dass sich im oberen Mediastinum befindet, es ist der **primäre Ort der T-Zell Reifung**.
- Besteht aus **2 Lappen** die in weitere **Läppchen** durch Bindegewebssepten geteilt sind. Die innere Schicht von Läppchen wird **Medulla** genannt, die



Thymus (H&E Färbung): die periphere basophile Schicht ist die Kortex. Die inner medulla erscheint eosinophiler da sie weniger Nuklei enthält.

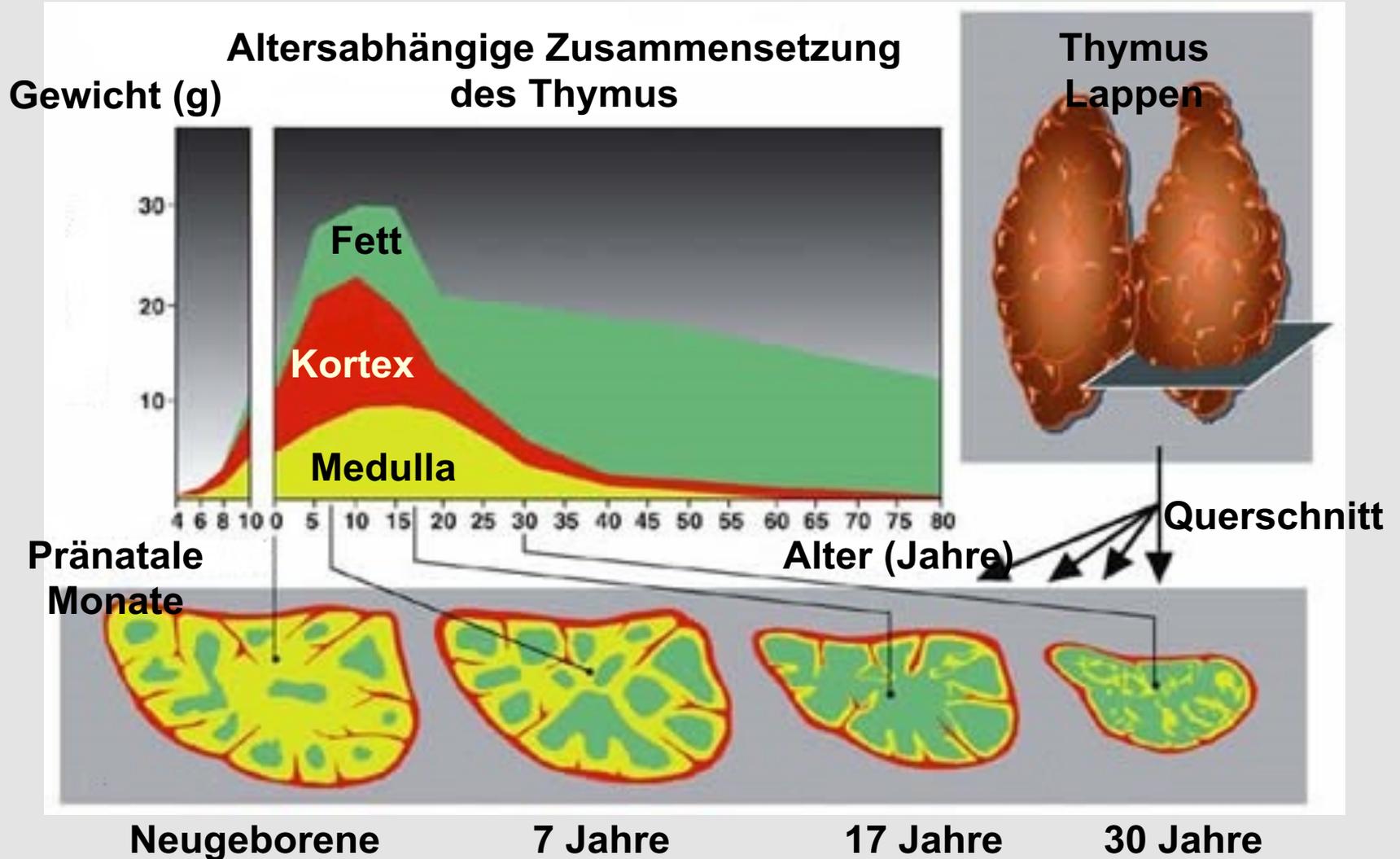


# Histologie des Thymus



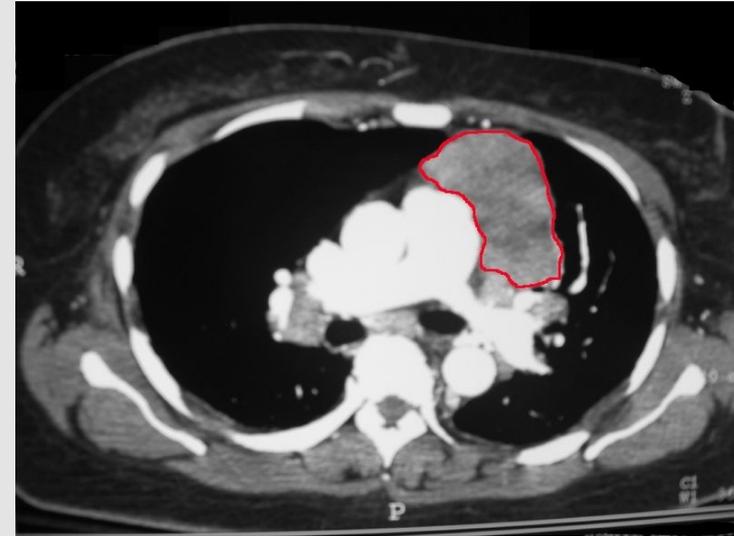
- T Zell Vorläufer (=unreife Zellen) die vom Knochenmark produziert werden betreten den Thymus durch Blutgefäße → **Reifung** (siehe später) → Reife und naive T Zellen verlassen den Thymus und treten in den Blutkreislauf ein
- **Hauptzellbestandteile des Thymus: T Zellen (Thymozyten), Thymusepithelzellen, Dendritische Zellen, Makrophagen, Epitheloretikuläre Zellen**<sup>[7.]</sup>

# Involution des Thymus



# Klinische Bedeutung des Thymus

- **Kongenital Fehlbildungen** (z.B. ektopischer Thymus oder Thymusaplasie [=Fehlen des Thymus] z.B. bei dem DiGeorge Syndrom → Immundefizienz)
- **Tumore** (Thymom, Thymus Karzinom)<sup>[8.]</sup>
  - Kann mit Autoimmunkrankheiten wie Myasthenia Gravis assoziiert sein (mehr dazu später)
  - Kann naheliegende Strukturen komprimieren (z.B. Superior Vena Cava Syndrom, Dysphagie: mehr dazu in dem Klinischen Teil des Studiums)



Thorax CT Angiographie (das Färbemittel befindet sich in den Blutgefäßen): Die rote Linie markiert eine thorakale Raum-förderung die später bei einer histologischen Untersuchung als Thymom identifiziert wurde.

# Lymphknoten (nodus lymphaticus)

- Agiert als **Filter der Lymphe**: Lymphflüssigkeit die den Knoten durch afferente Lymphgefäße erreicht wird für **Pathogene** und **Tumorzellen gefiltert**. (Es ist eins der Organe wo die adaptiven Immunzellen erstmals auf Antigene treffen können.)
- Das ist der Ort wo Antigene die in das Lymphsystem eintreten von den adaptiven Immunzellen **erkannt** werden gefolgt von **Zellproliferation** und – **differenzierung**.
- **Wichtige Klinische Bedeutung**: Infektionserreger und Tumorzellen können sich über das Lymphsystem ausbreiten.

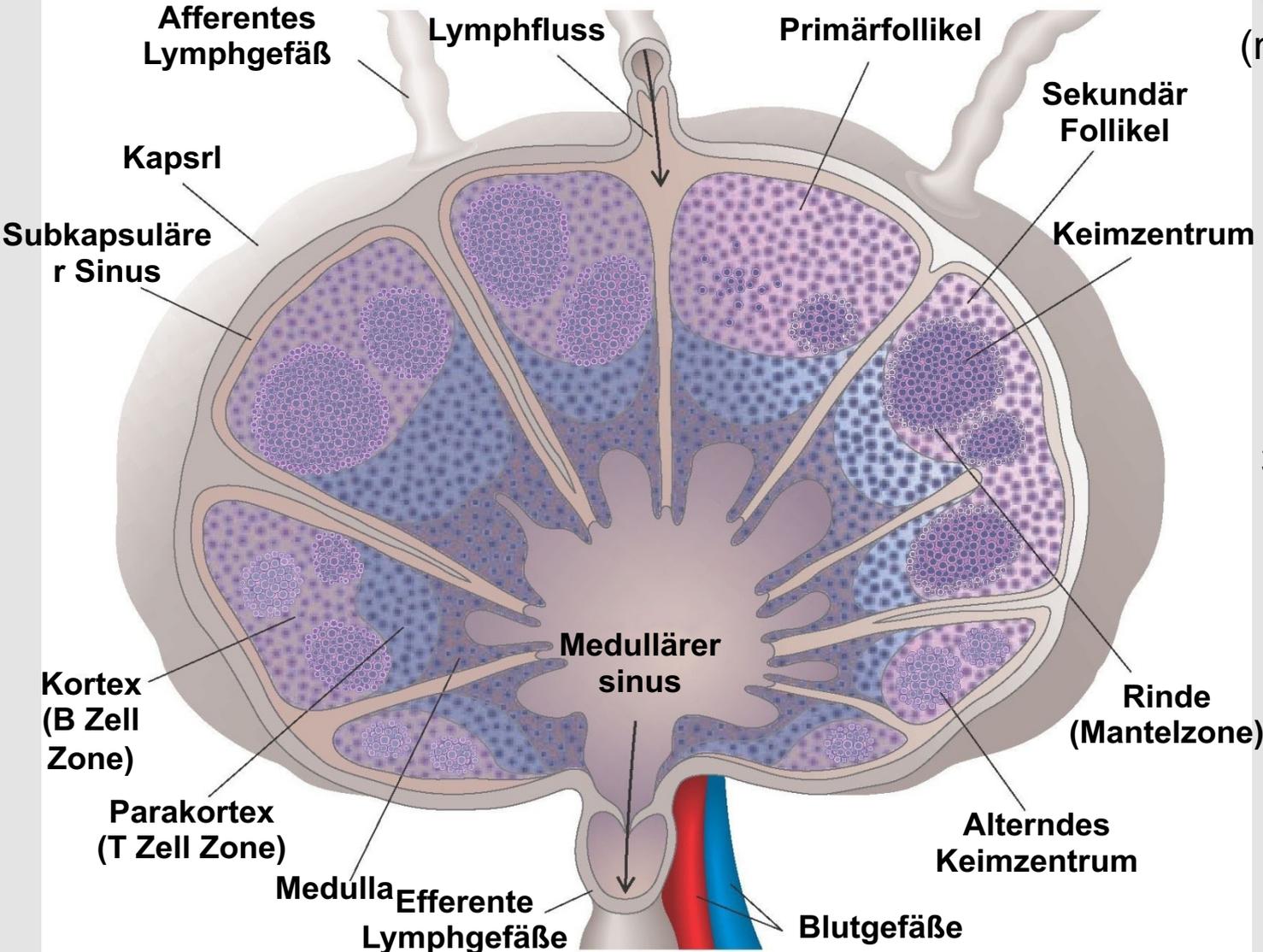


Retroperitoneale Lymphadenomegalie (=vergrößerte Lymphknoten) können im CT Bild gesehen werden. Pfeile markieren die vergrößerten Knoten.

# Struktur der Lymphknoten 1.

- Verfügt über eine äußere fibröse Kapsel von der Trabekel in das Organinnere strahlen.
- Äußerste bis innerste Lagen: **Kortex**, **Parakortex** und die **Medulla**.
- Afferente Lymphgefäße treten durch die konvexe Oberfläche ein; Die efferenten Lymph- und Blutgefäße befinden sich im Hilum.
- Retikuläres Bindegewebe bildet das Gerüst der Lymphknoten.
- Eintrittsorte der Immunzellen:
  - Aus dem Blut: **Hochendotheliale Venole** (HEV)
  - Aus dem Lymphsystem: afferente Lymphgefäße
- Zelluläre Zonen:<sup>[9.]</sup>
  - Kortex: **B Zellen** sind in **Follikeln** organisiert, Zellen die ein Antigen erkennen proliferieren und bilden ein Keimzentrum.
  - Parakortex: **T Zellen** und **Dendritische Zellen** diffus verteilt
  - Medulla: vor allem Antikörper produzierende **Plasmazellen**.

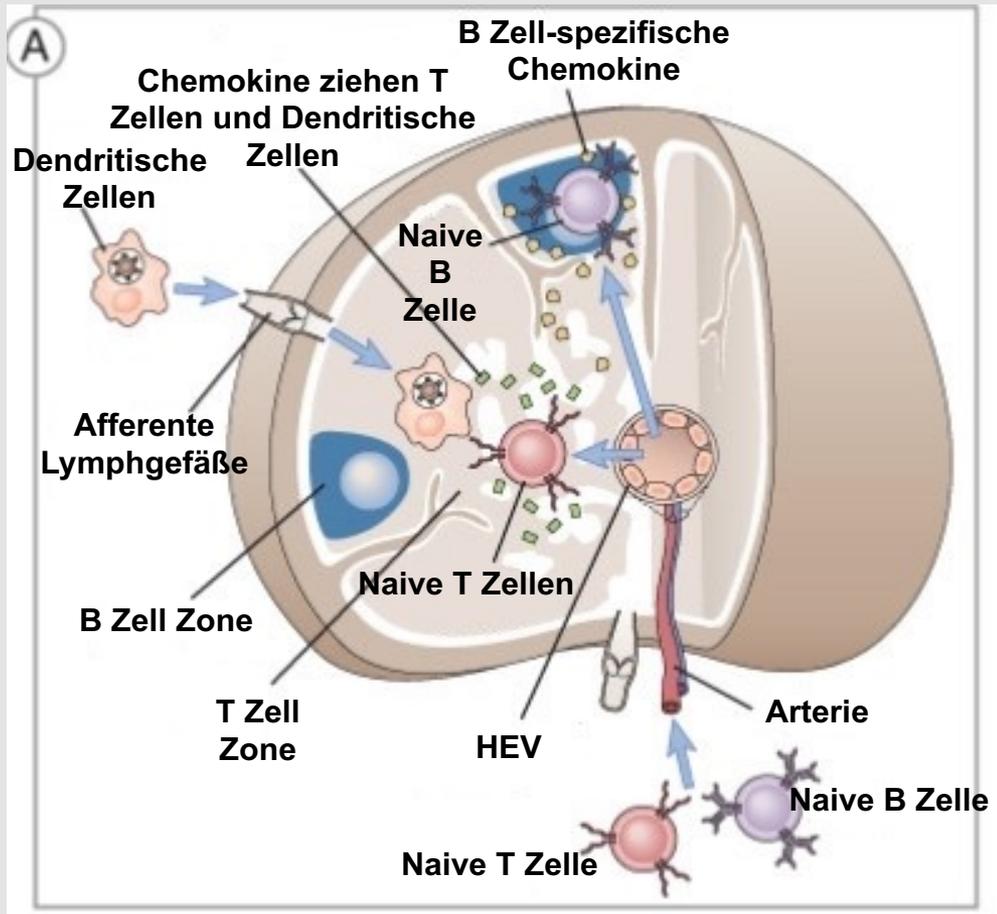
# Struktur der Lymphknoten 2.



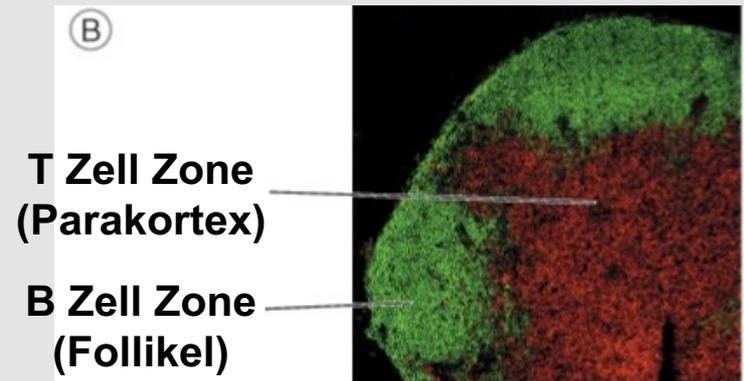
Weg der Lymphe (mit Endothelzellen bedeckt):

1. Afferentes Lymphgefäß
- ↓
2. Subkapsulärer Sinus
- ↓
3. Kortikaler Sinus
- ↓
4. Parakortikaler Sinus
- ↓
5. Medullärer Sinus
- ↓
6. Efferentes Lymphgefäß

# Struktur der Lymphknoten 3.

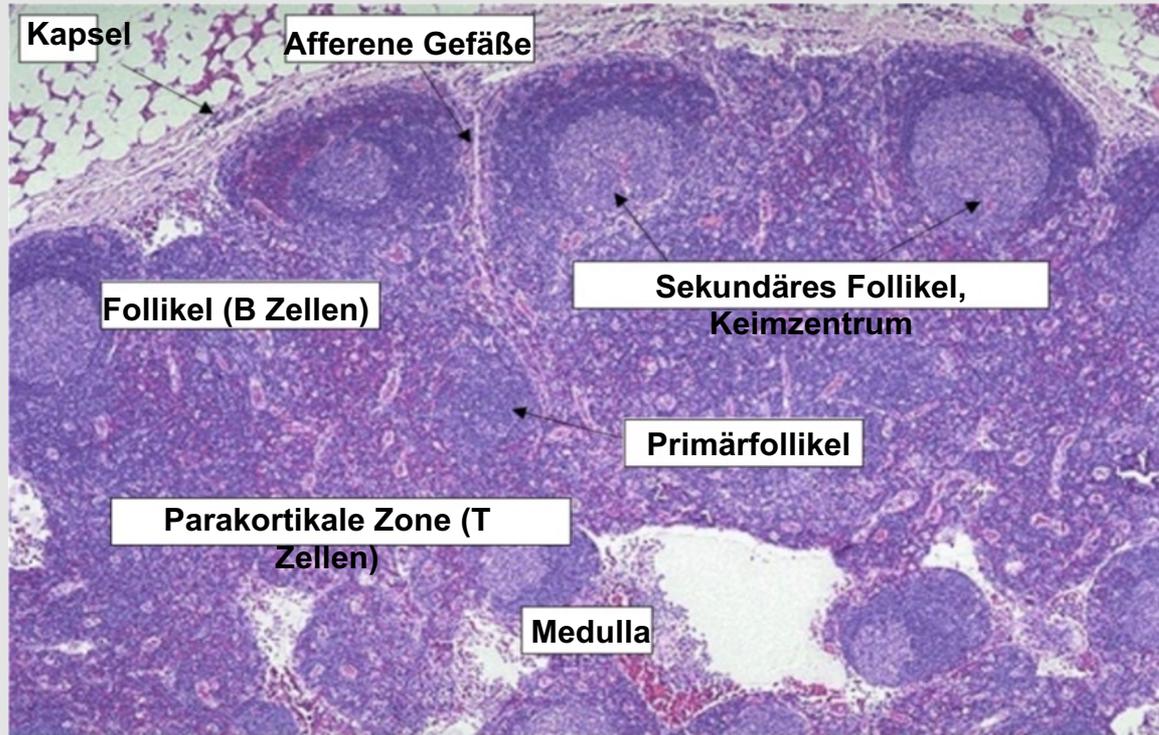


Die Zellorganisation wird durch **Chemokine** (später in den Vorlesungen behandelt)



Immunfluoreszenzmikroskopie (siehe später)

# Lymphfollikel (folliculus lymphaticus)



Hauptzellbestandteile:

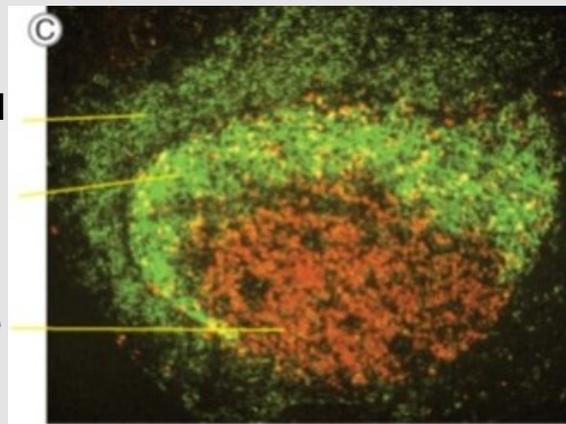
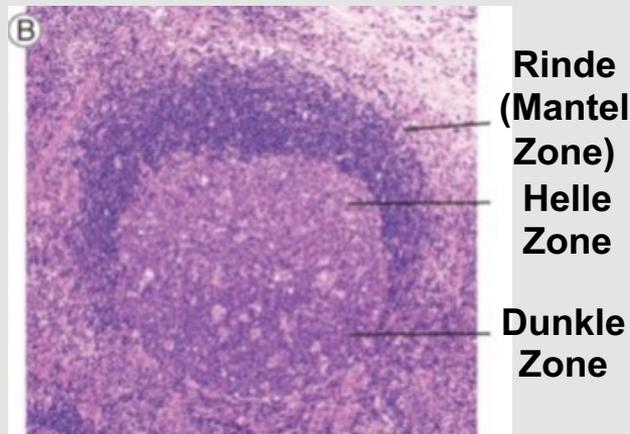
**B Zellen, Makrophagen,  
Follikuläre-T-Helferzellen,  
Follikuläre Dendritische  
Zellen (FDC)**

## 1. Primärfollikel:

Naive B Zellen die noch auf kein Antigen getroffen sind

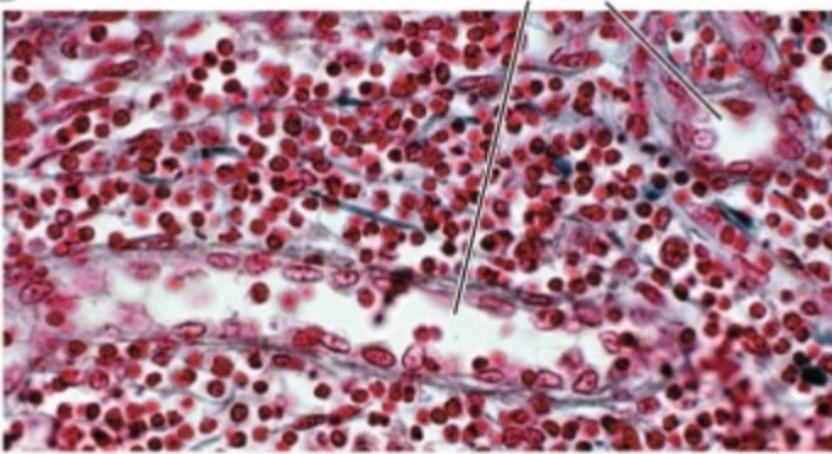
## 2. Sekundäres Follikel (Keimzentrum):<sup>[9.]</sup>

- **Dunkle Zone: Zentroblasten** (proliferierende B Zellen)
- **Helle Zone: Zentrozyten** (B Zellen die sich antigenabhängiger Reifung unterziehen, siehe später)
- **Rinde: transiente B Zellen** (=auf Durchreise)

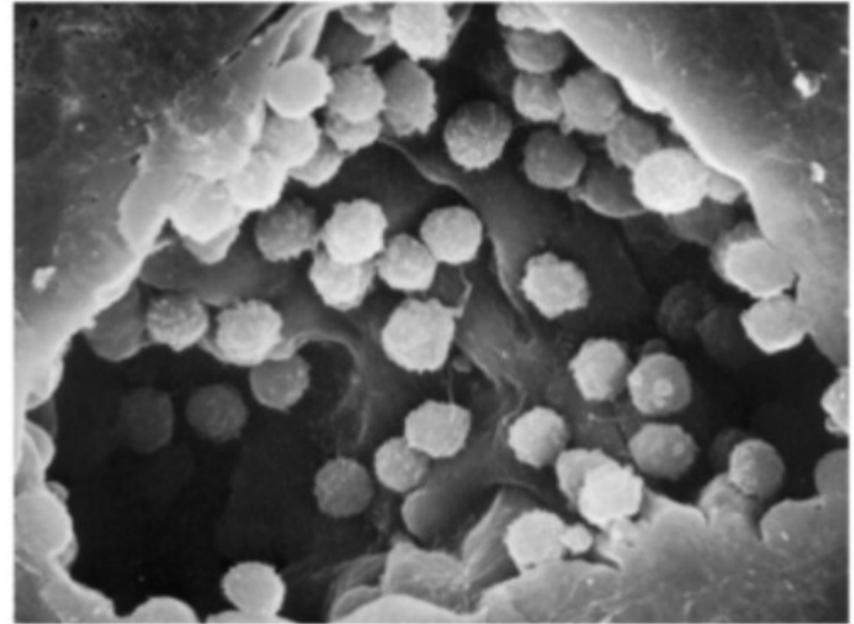


# Hochendotheliale Venolen (HEV)

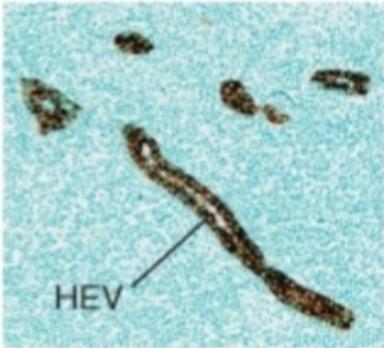
(A) HEVs in einem Lymphknoten HEVs



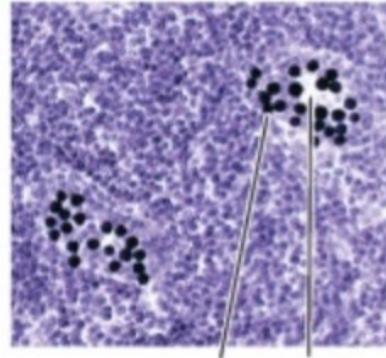
(D) T Zellen binden an die luminal Oberfläche der HEV (Elektronenmikroskop Bild)



(B) L-Selektin Ligand auf Endothelzellenells (IHC)



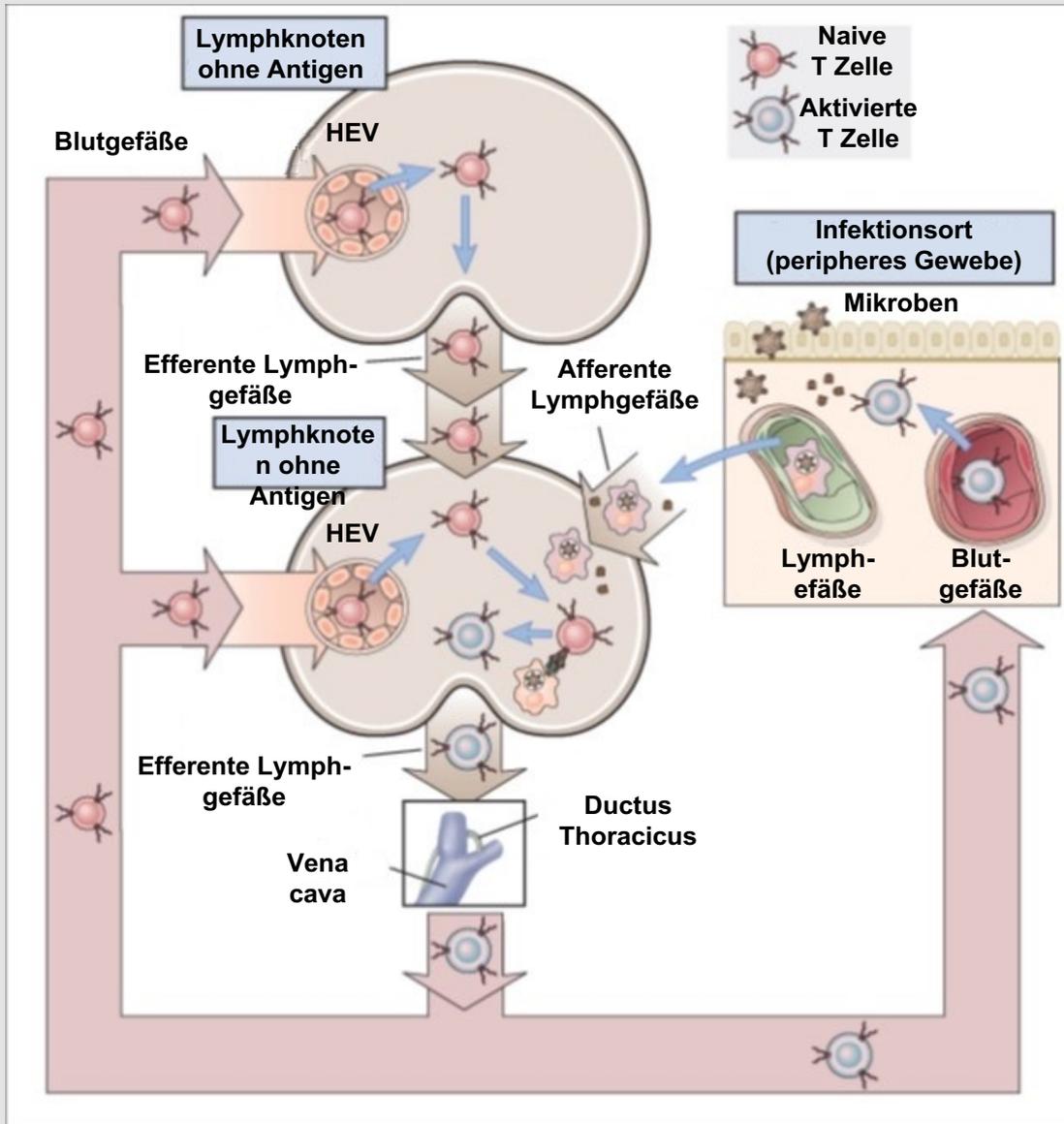
(C) T Zellen binden an HEV (Gefrierschnitt)



T Zellen HEV

- Lymphozyten nutzen HEVs um in Lymphorgane einzutreten (durch L-Selektin, mehr dazu später)
- Kann in allen sekundären Lymph-organen gefunden werden (z.B. Lymphknoten, Tonsillen, Peyersche Plaques), **AUßER DER MILZ**<sup>[10.]</sup>

# Filtrierung der Lymphe durch LKs 1.

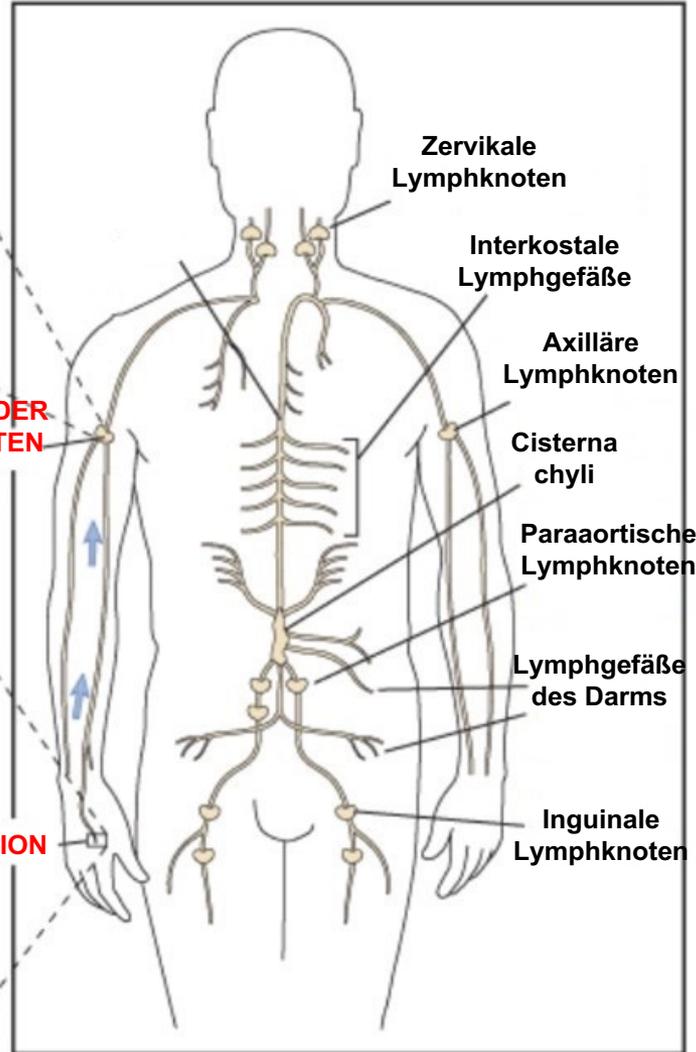
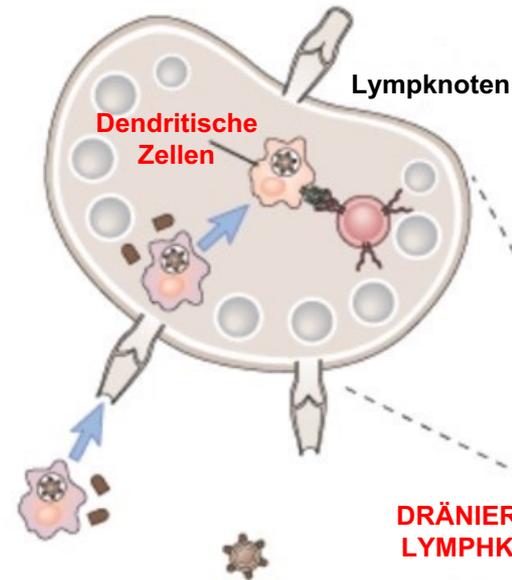


1. Infektion in der Peripherie
2. Das selbe Antigen kann die Lymphgefäße auf verschiedene Wege betreten:
  - **Nativ gebundenes Antigen** (z.B. lebendes Bakterium)
  - **Nativ lösliche Form** (z.B. Proteine toter Bakterien)
  - **Verarbeitete Form: Dendritische Zellen** phagozytieren das Antigen und **präsentieren es** als ein Peptid den **T-Helferzellen**
3. Lymphozyten treten in die Lymphknoten entweder durch die **afferenten Lymphgefäße** oder die **HEVs** ein und treffen auf die Antigene (mehr Details in den Vorlesungen)

**ANTIGEN-  
PRÄSENTATION UND  
T ZELL ANTWORT**

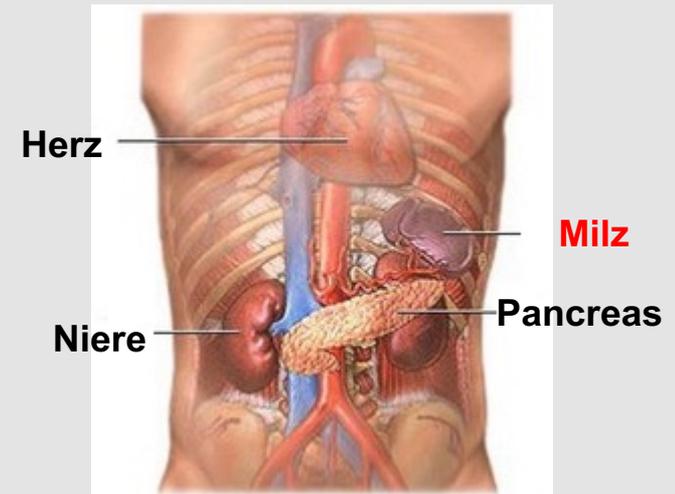


**ANTIGENFANG UND  
-TRANSPORT**



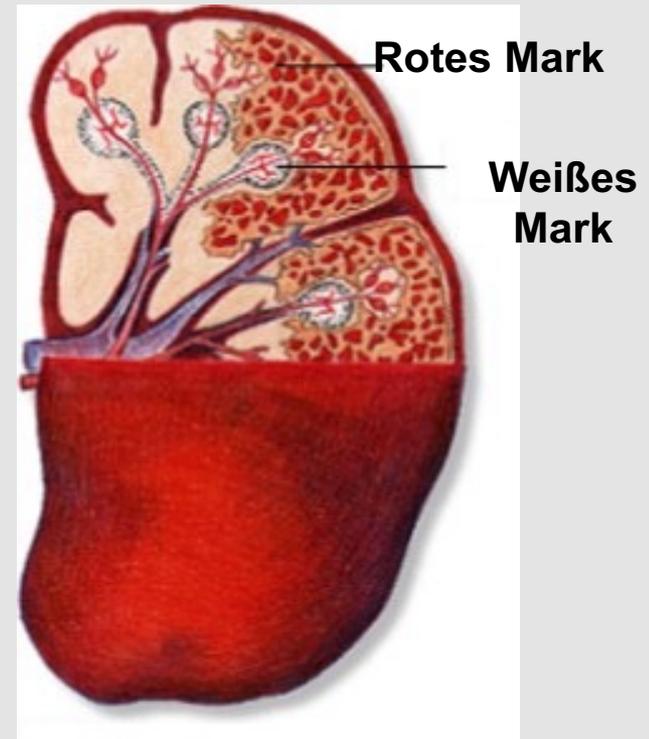
# Milz (Lien oder Splen)

- In der linken hypochondrischen Region des Abdomens lokalisiert, wiegt ca. 150-200 gramm.
- Funktionen:
  - Immunologisch: **Filtert** die Pathogene **im Blut**
  - Hämoglobinmetabolismus: Elimination alter Erythrozyten durch die retikuloendothelialen Zellen → Bildung des Bilirubins
  - Ort der Hämatopoese im Embryo, wie auch in der Leber (kann Erythrozyten auch in Erwachsenen produzieren bei pathologischen Zuständen)
  - Dient als Lager für Rote Blutkörperchen und Plättchen (im Menschen weniger wichtig)

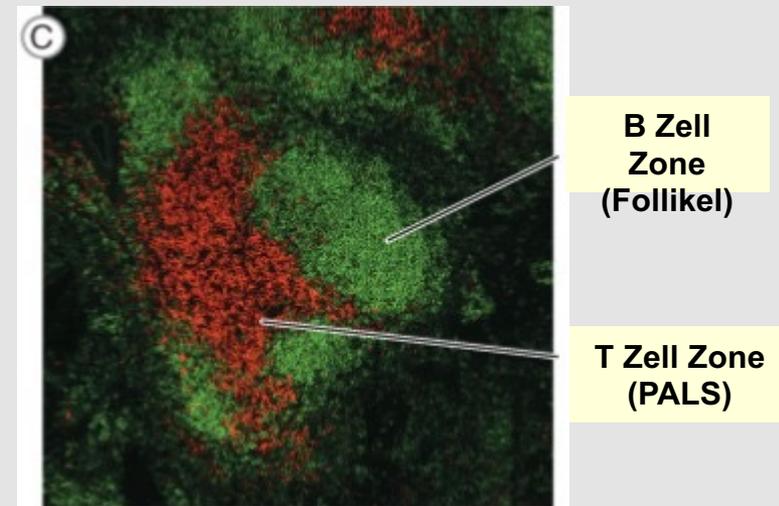
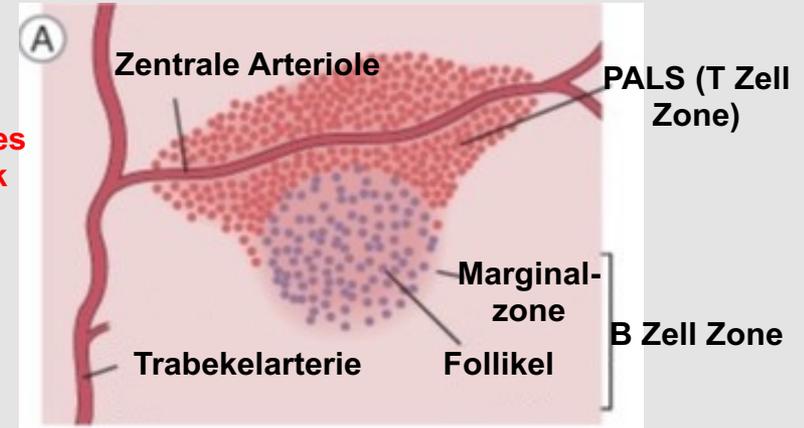
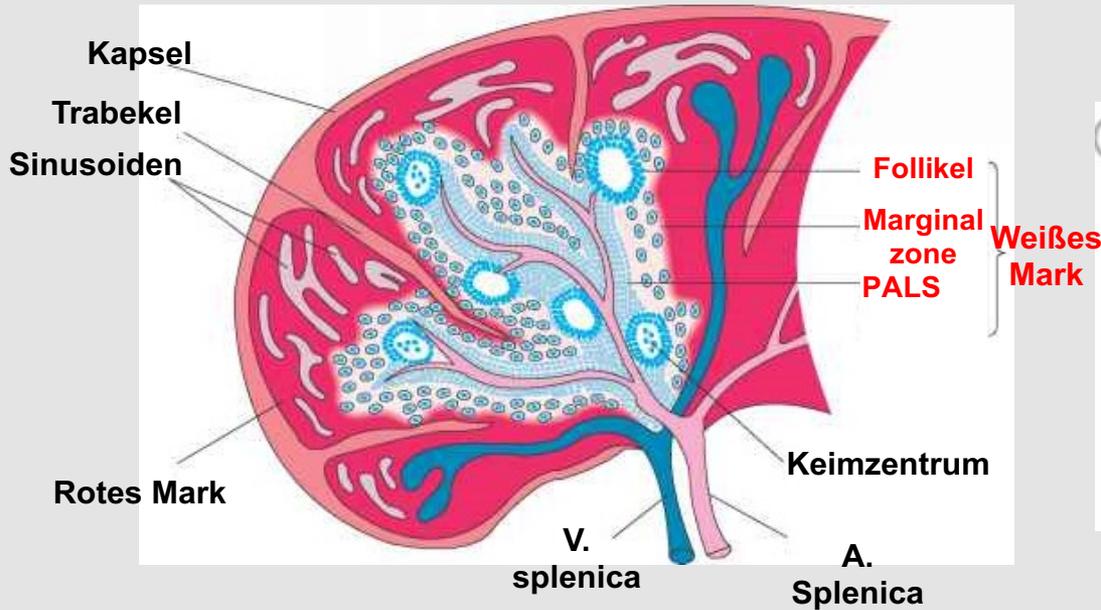


# Struktur der Milz 1.

- Hat eine Bindegewebskapsel und Trabekel.
- **KEINE** afferente Lymphgefäße und HEVs.
- Gewebearchitektur:<sup>[11.]</sup>
  - **Rotes Mark:** Blutgefüllte Sinusoiden mit offenem Blutkreislauf: haben ein retikuläres Gerüst das vor allem mit Erythrozyten, Makrophagen, Plasmazellen und retikuläre Fibrozyten.
  - **Weißes Mark: Lymphgewebe**
    - **PALS** (periarteriolare lymphatische Scheide):  
**T Zellen, Dendritische Zellen**
    - **Follikel** (Malpighi Körperchen): **B Zellen und Folliculäre Dendritische Zellen (FDC)**
    - **Marginalzone:** special, **marginalzonen B Zellen (MZB, mehr später) und MZ Makrophagen**



# Struktur der Milz 2.



# Klinische Bedeutung der Milz

- Splenomegalie (=vergrößerte Milz):  
Kann verschieden Ursachen haben, wie:  
Hämatologisch-Maligne Erkrankungen,  
Hypersplenismus (z.B. Hämolytische Anämie), erhöhter portalvenöser Druck (bei Zirrhose), Infektionen (Mononukleose, Malaria), Speicherkrankheiten [12.]
- Milzruptur (ruptura lienis):  
Verursacht durch Traume oder einer zugrundeliegenden Pathologie, hat ein hohes Risiko der intra-abdominellen Blutung
- Splenektomie (=chirurgische Entfernung der Milz):  
Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Bakterien mit Polysaccharidkapsel (mehr dazu später)[13.]



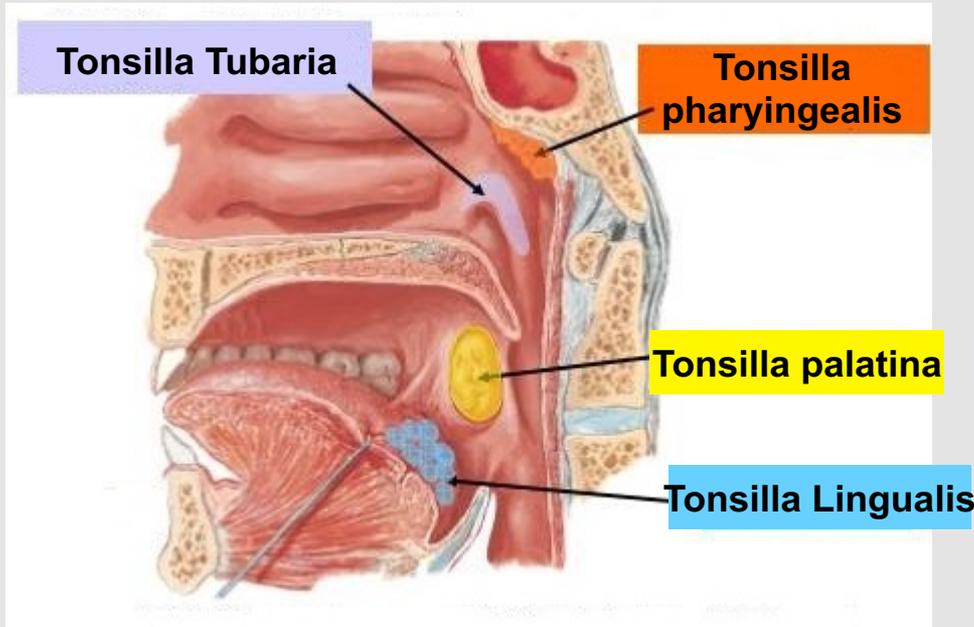
CT scan of a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) showing massive splenomegaly.

# MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)

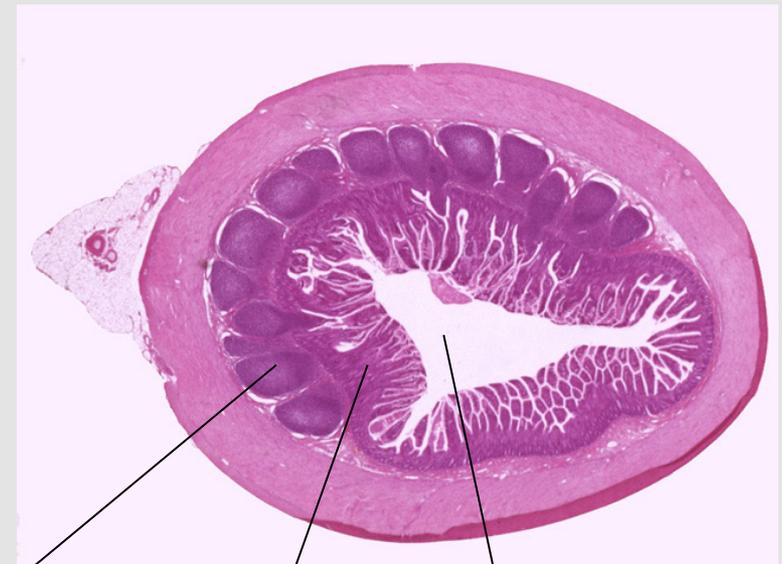
- Mukosa = **riesige Oberfläche** über die Erreger den Körper betreten können!
- MALT = Das **größte Lymphgewebe**.
- MALT: kann anhand der Lokalisation weiter klassifiziert werden:<sup>[14.]</sup>
  - GALT (gut-associated lymphoid tissue)
  - BALT (bronchus-associated lymphoid tissue)
  - NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue)
- Organisiertes MALT (Ort der Antigen Erkennung):
  - **Lymphzellen von organisierten Strukturen** wie Follikeln (z.B. Tonsillen des Waldeyersche Rings, Peyersche Plaques, Kryptopatches, isolierte Follikel (siehe die Vorlesungen)
- Diffuses MALT (hat Effektorfunktionen):
  - **Diffus verstreute Lymphozyten** in der Epithelschicht und der Lamina Propria der Schleimhäute (IEL=Intraepitheliale Lymphozyten)

# Organisiertes MALT

Waldeyersche Ring (Tonsillen):



Peyersche Plaques im Ileum  
(H&E, Querschnitt):



Peyersche  
Plaque

Darmvillus

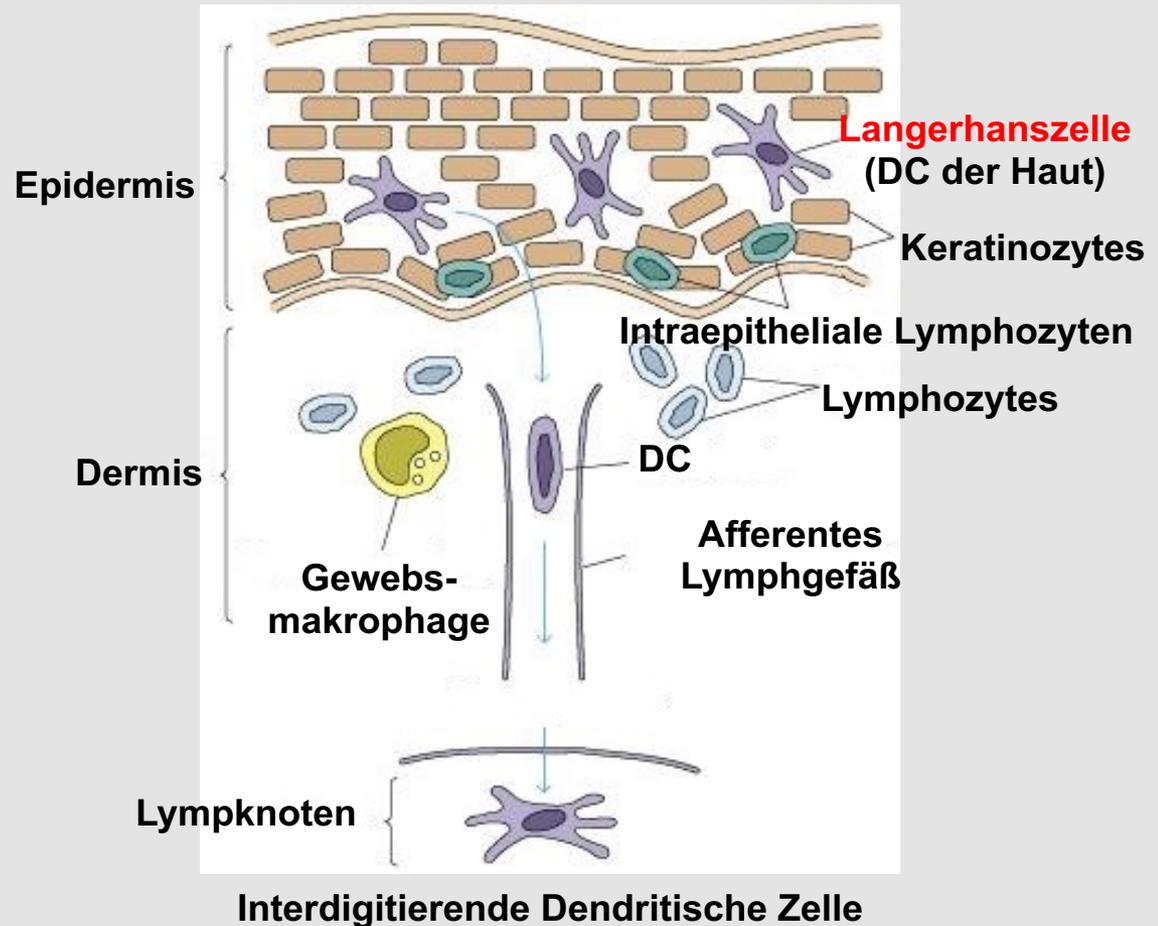
Lumen

Die Gewebsarchitektur sowohl der Tonsillen als auch der Peyerschen Plaques ähnelt der der Lymphknoten (Follikel mit B-Zellen, getrennte T-Zell Zonen, HEVs), aber im Gegensatz zu Lymphknoten **haben sie keine Bindegewebskapsel.**

# SALT (skin-associated lymphoid tissue)

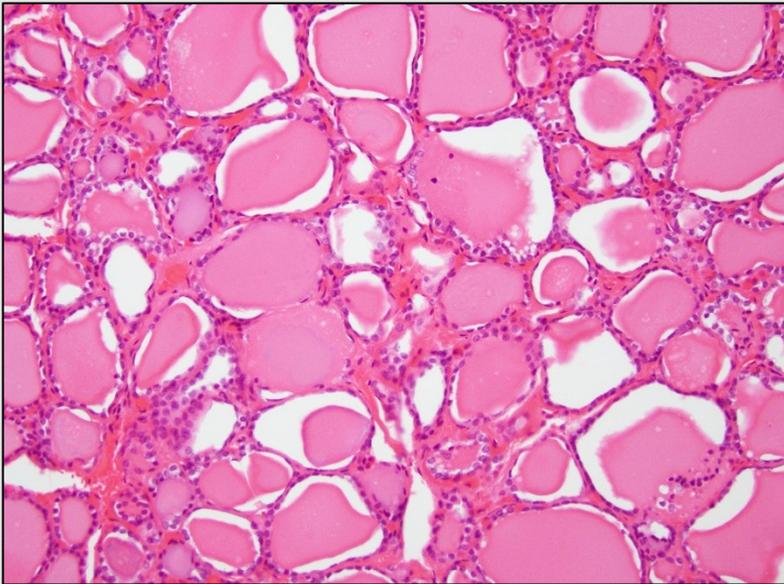
**Langerhanszellen** fangen das Antigen in der Epidermis ein, verarbeiten es dann und wandern in den abfließenden Lymphknoten durch die Lymphgefäße. Im Lymphknoten **präsentieren sie das verarbeitete Antigen** den Helfer-T-Zellen.<sup>[15.]</sup>

Mehrere Zelltypen beteiligen sich an der immunologischen Abwehr der Haut. (z.B. Keratinozyten, Makrophagen,  $\gamma\delta$ -T-Zellen, mehr dazu später)

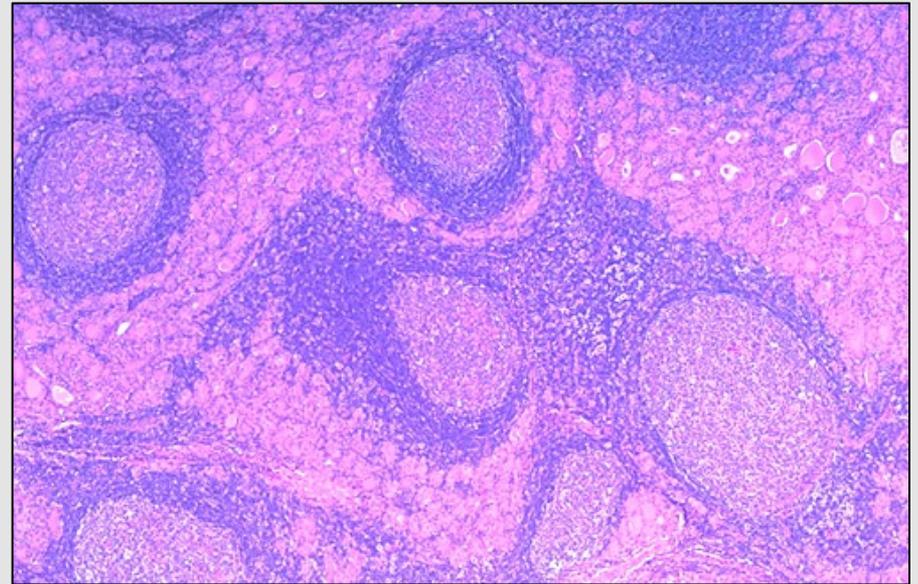


# Beispiel für tertiäre Lymphgewebe

**PATHOLOGISCH!**



Gesundes  
Schilddrüsengewebe  
(mittlere Vergrößerung)



Ektopische Lymphfollikel in der  
Thyroidea bei Hashimoto Thyreoiditis  
(geringe Vergrößerung)

Danke für die Aufmerksamkeit!

