



IMMUNOLÓGIAI ÉS  
BIOTECHNOLÓGIAI  
INTÉZET

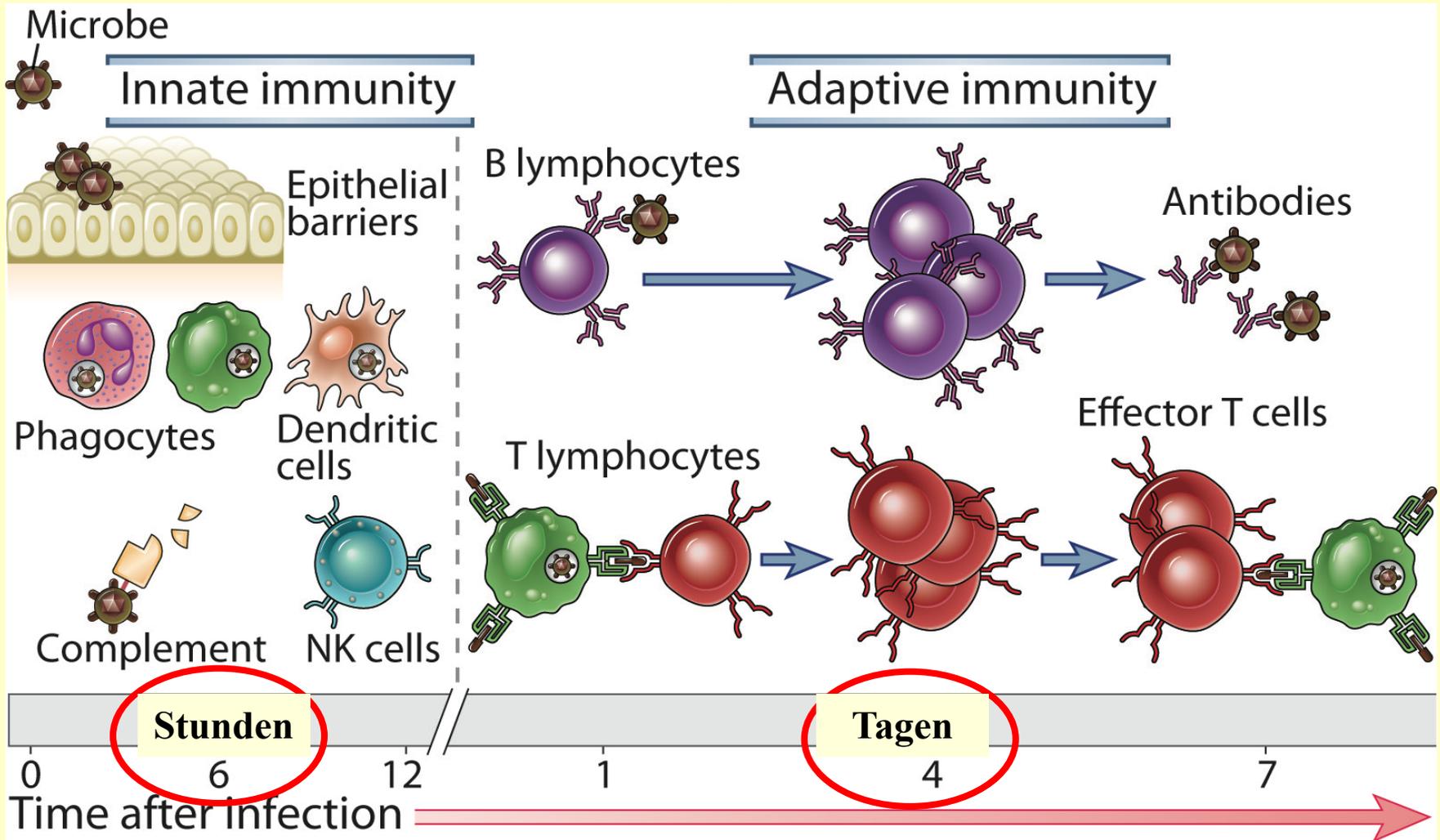


# Grundlagen der Immunologie

*8. Vorlesung*

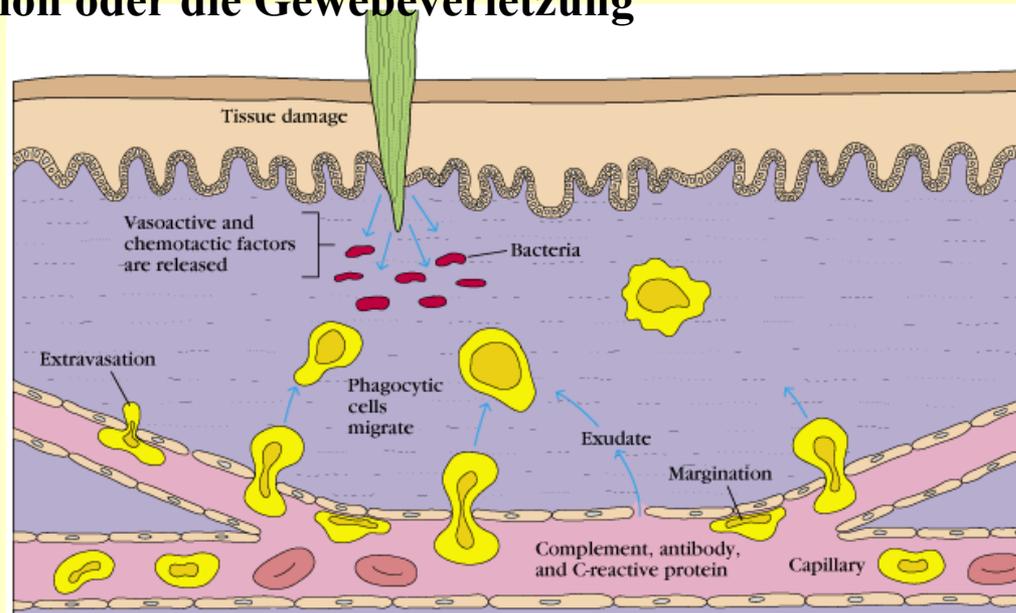
**Angeborene Immunität: Entzündung,  
Leukozyten-Migration**

# Kinetik der angeborenen und erworbenen Immunität



# Akute entzündliche Antwort:

- Infektion oder Gewebeverletzung verursacht eine komplexe Kaskade der unspezifischen Ereignisse
- sofortige Antwort
- beschränkt die Infektion oder die Gewebeverletzung



Celsus: beschrieb 4 Zeichen von Entzündung: - rubor (Rötung), calor (Wärmung), dolor (Schmerz), tumor (Schwellung) + functio laesa (Verlust der Funktion)

**3 Hauptereignisse: - Vasodilation – in Minuten**

- Die Permeabilität der Kapillaren erhöht sich, deshalb steigert sich die Flüssigkeitsströmung, Ödem entsteht
- Zustrom der Phagozyten in die Gewebe: - Stunden

# Lösliche Bestandteile der angeborene Immunität

Plasmaproteine

**Komplementsystem,  
Opsonine**

**Entzündliche Zytokine: IL-1, IL-6, TNFalpha**

**Chemokine:**

- IL-8, MIP-1 $\beta$
- **Komplement-Produkte (C5a, C3a)**
- PAF (Platelet Activating Factor)

# Opsonine, opsonisierung

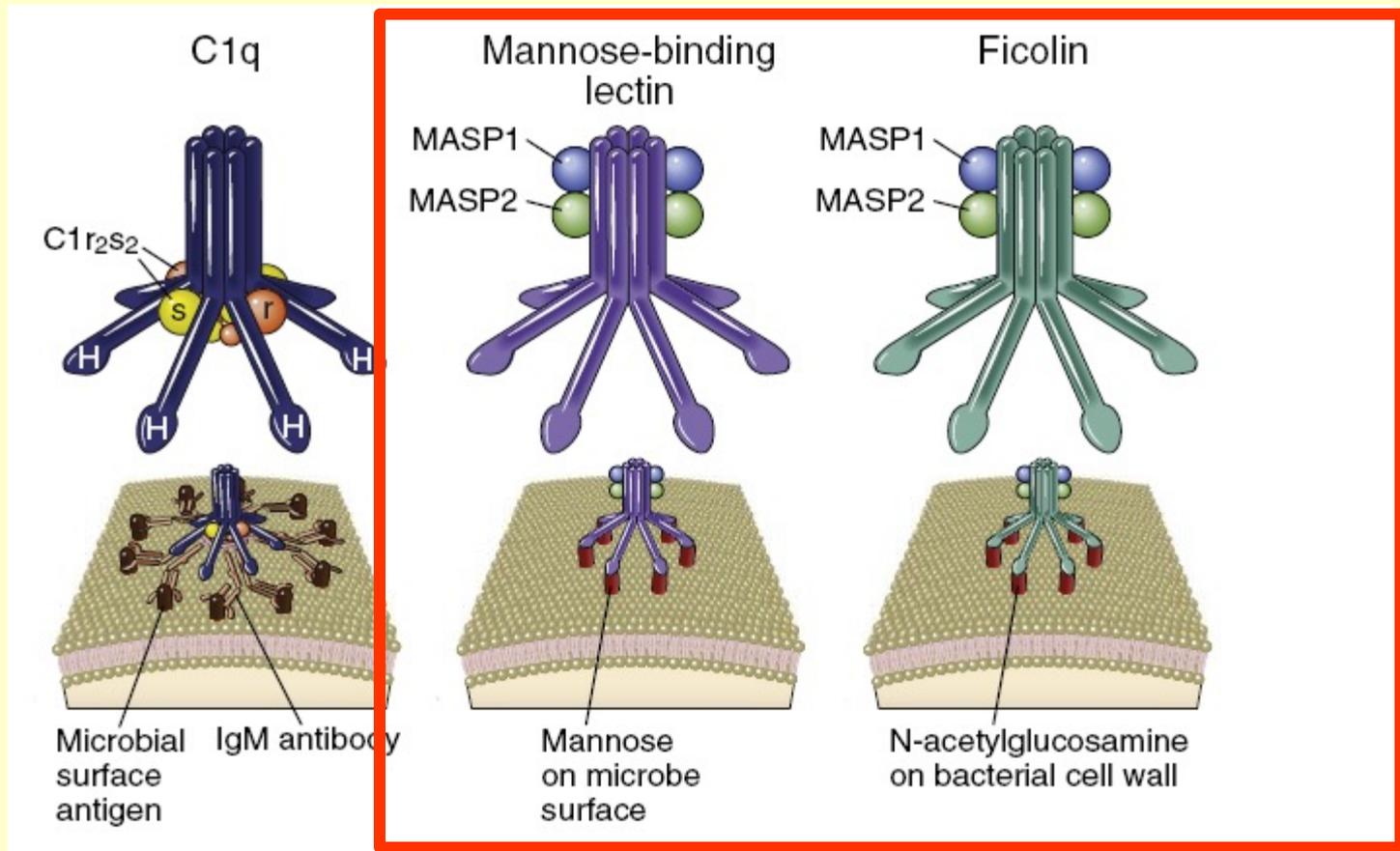
■ Tab. 1.2 Opsonine binden Erregerstrukturen, nicht aber körpereigene Zellen

Surfactant-Protein A, D <sup>a</sup>	Kollektine
C-reaktives Protein (CRP) <sup>a</sup>	Pentraxin
Antikörper (IgG)	
C1q	Kollektin
Mannanbindendes Lektin (MBL) <sup>a</sup>	Kollektin
Serumamyloid A <sup>a</sup>	Pentraxin
C4b, C3b	Homolog zueinander

<sup>a</sup>Sie sind häufig Akute-Phase-Proteine

**Opsonine sind Moleküle, die an mikrobielle Oberflächen angelagert werden und dadurch die Effizienz der Phagozytose erhöhen.**

# Lösliche Mustereerkennung-moleküle I



**Kollektine  
(MBL, SP-A,  
SP-D): C-Typ  
Lektin- Domän**

**Ficolin:  
Fibrinogen-  
Domän**

Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and  
Molecular Immunology 7th Edition,  
2016

# Monozyt / DC Differenzierung

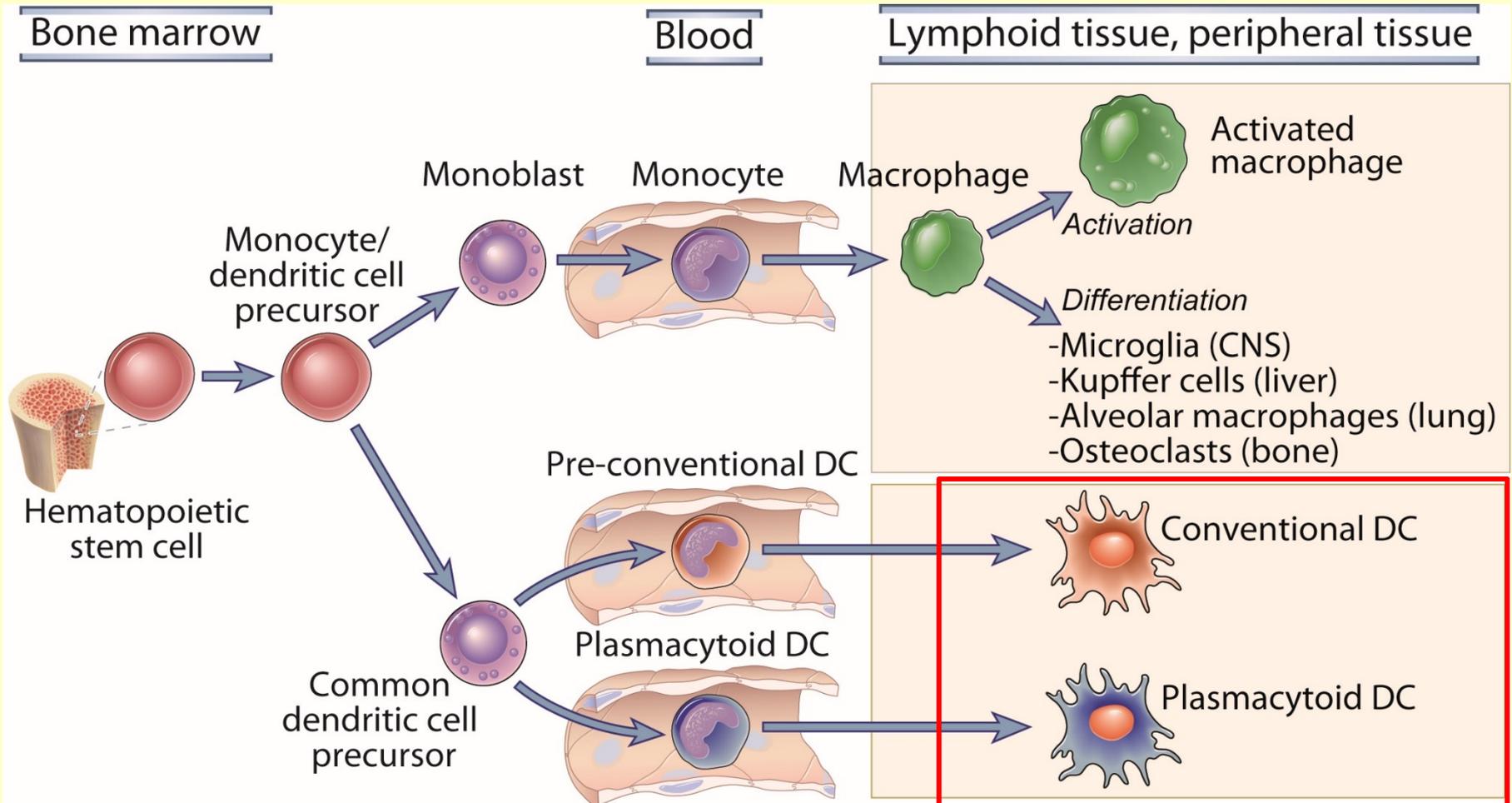
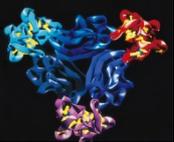
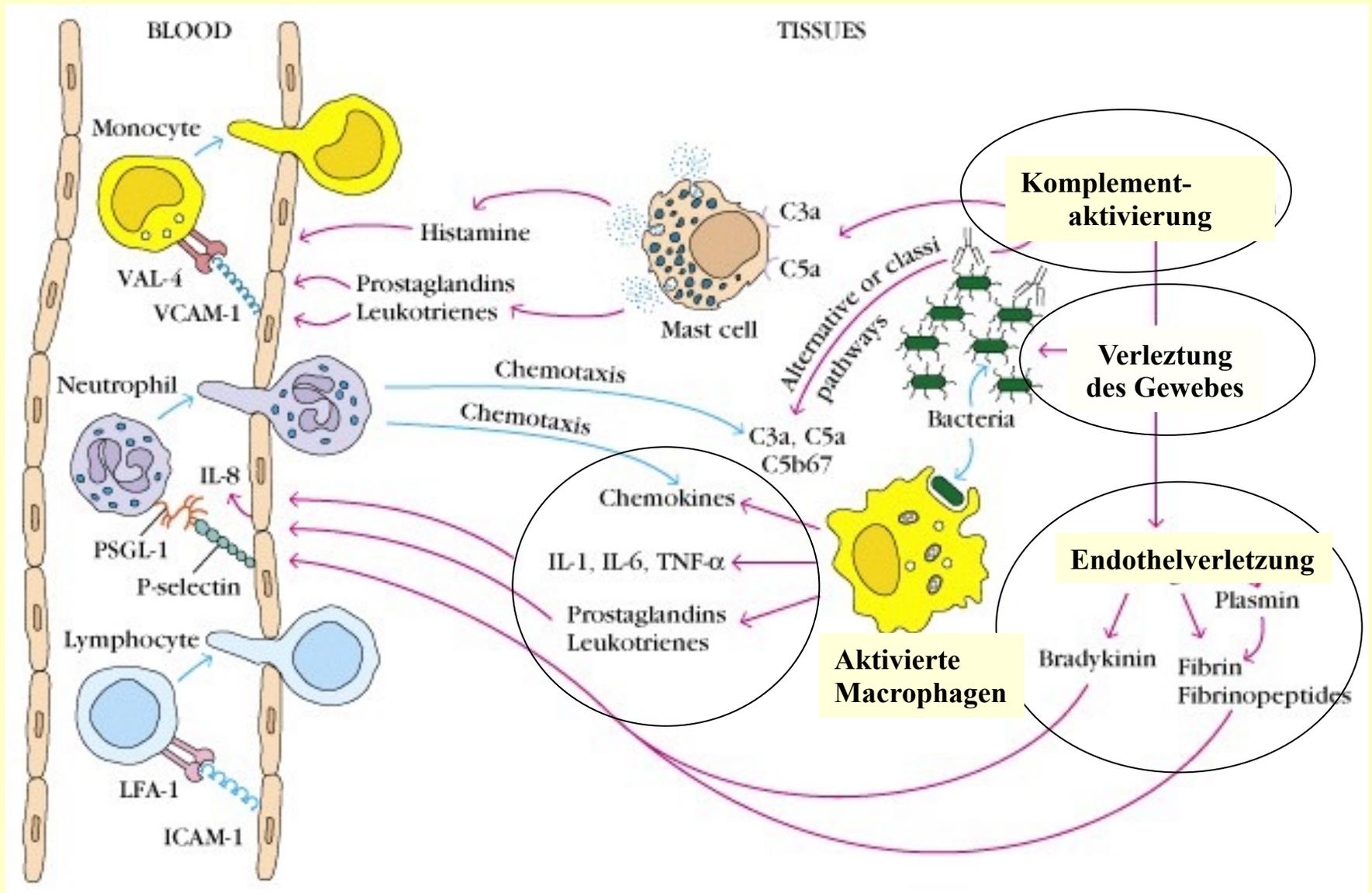
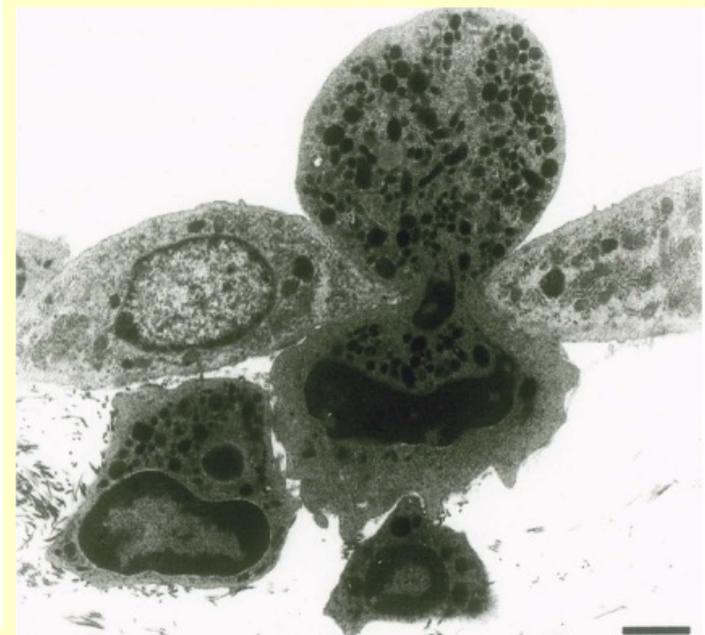
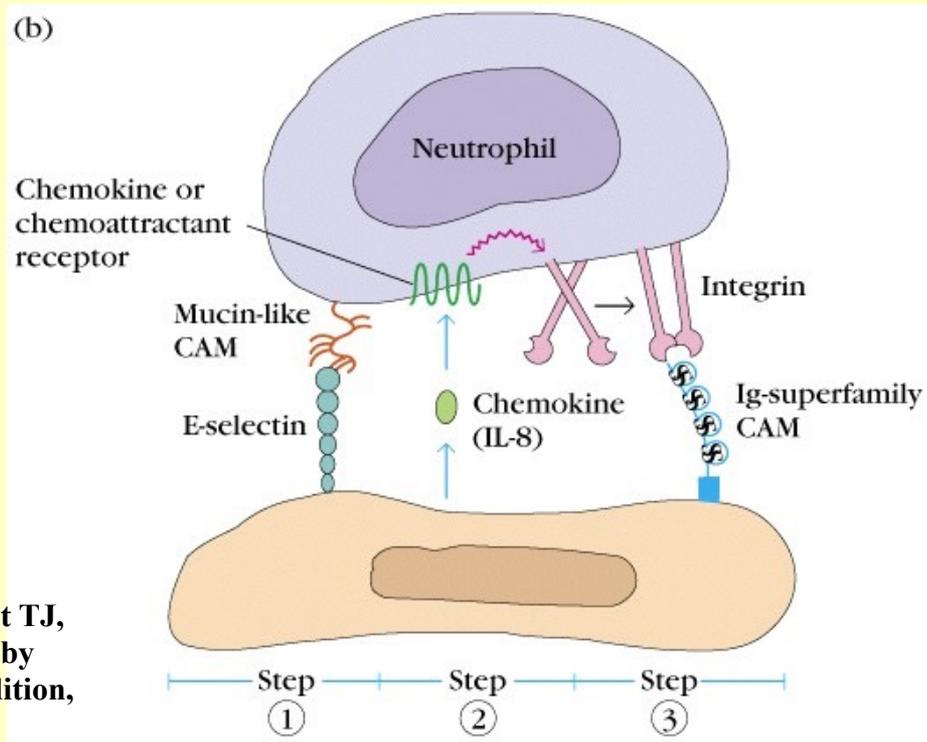
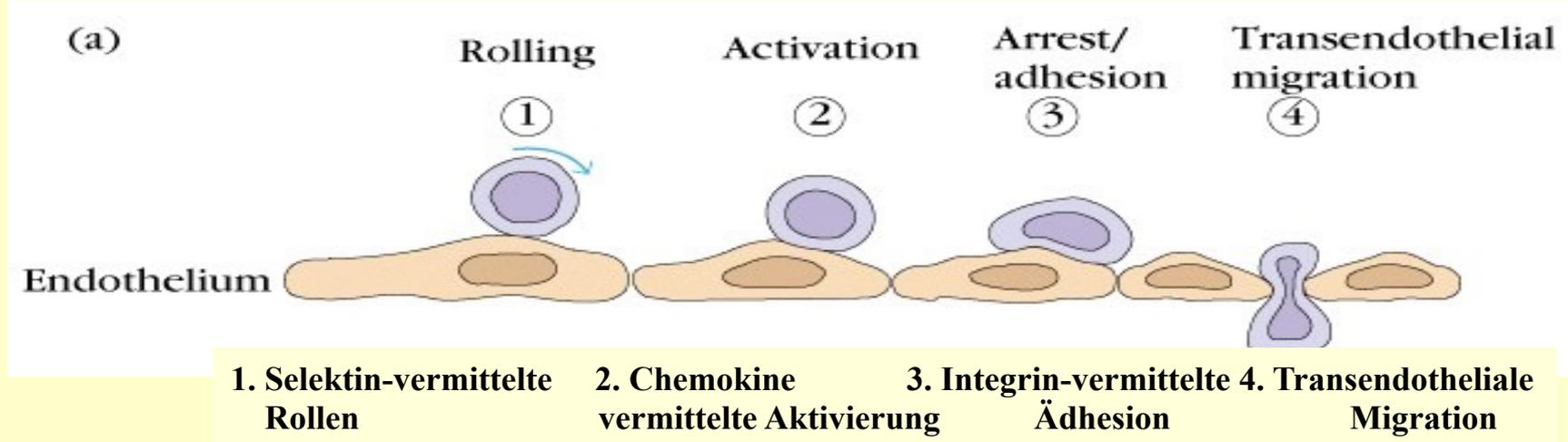


Fig. 2-2

# Die Entstehung der Entzündungsreaktion



# Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium



# 3 Stadien der Makrophagenaktivierung

## 1. Ruhestadium → Phagozyten

## 2. Aktiviertes Stadium: → APC

→ MHC-II und Adhäsionsmoleküle werden vermehrt exprimiert

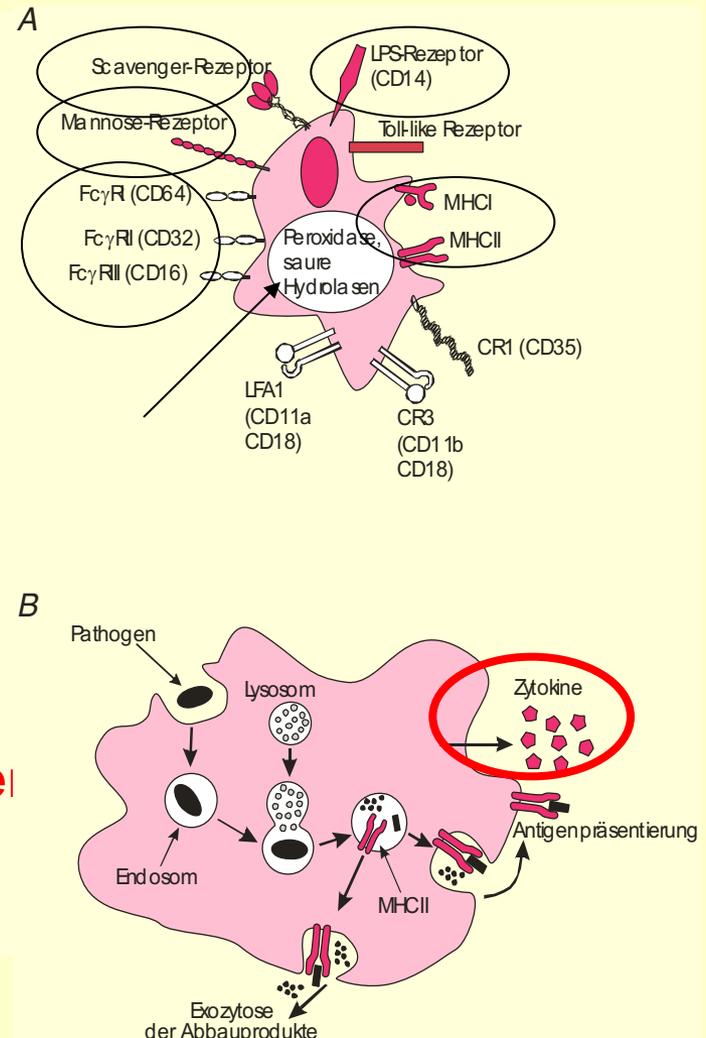
→ erhöht antimikrobielle Aktivität mit Enzymen → Abbau der Antigene

→ **Zytokinherstellung**:

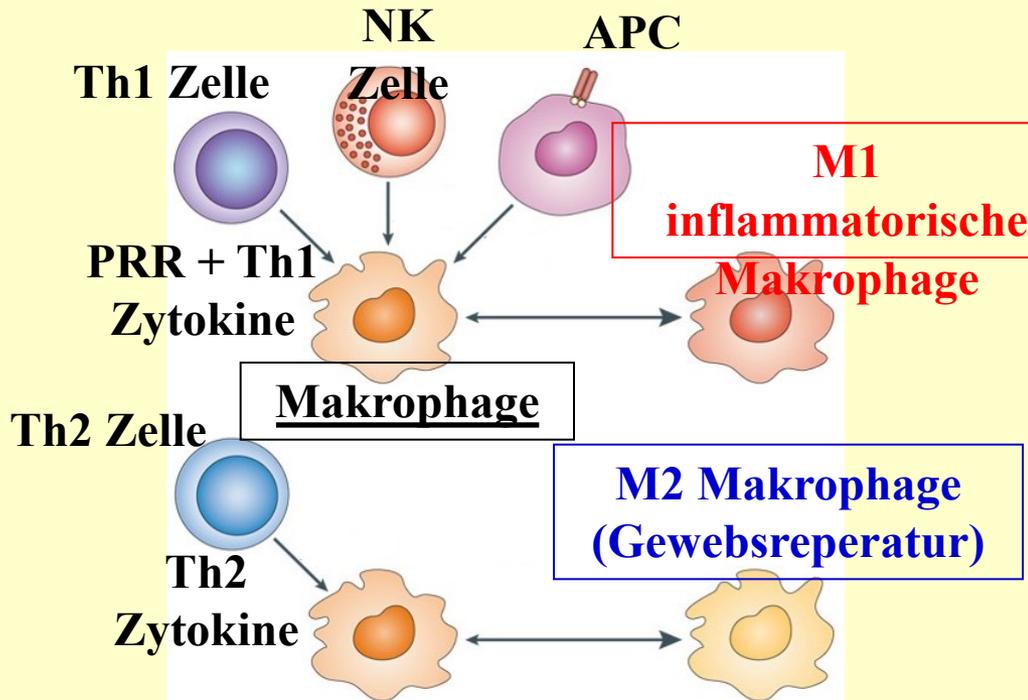
- Entzündungsreaktion

- aktivierung der spezifischen Immunantwort

## 3. Hyperaktiviert → zytotoxisch gegen Tumorzellen



# Aktivierung von Makrophagen

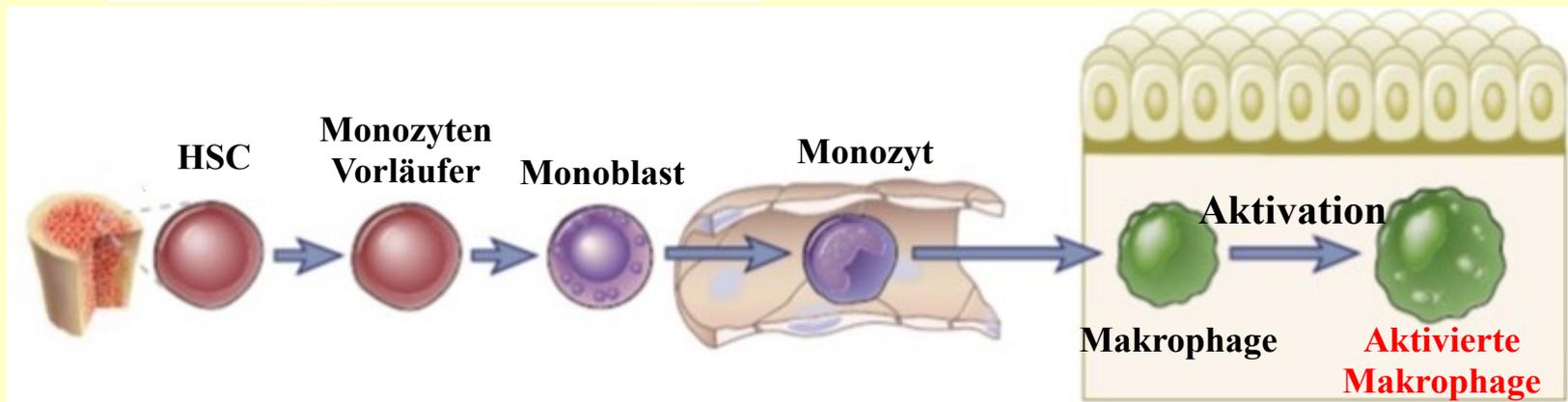


## KLASSISCHE AKTIVATION:

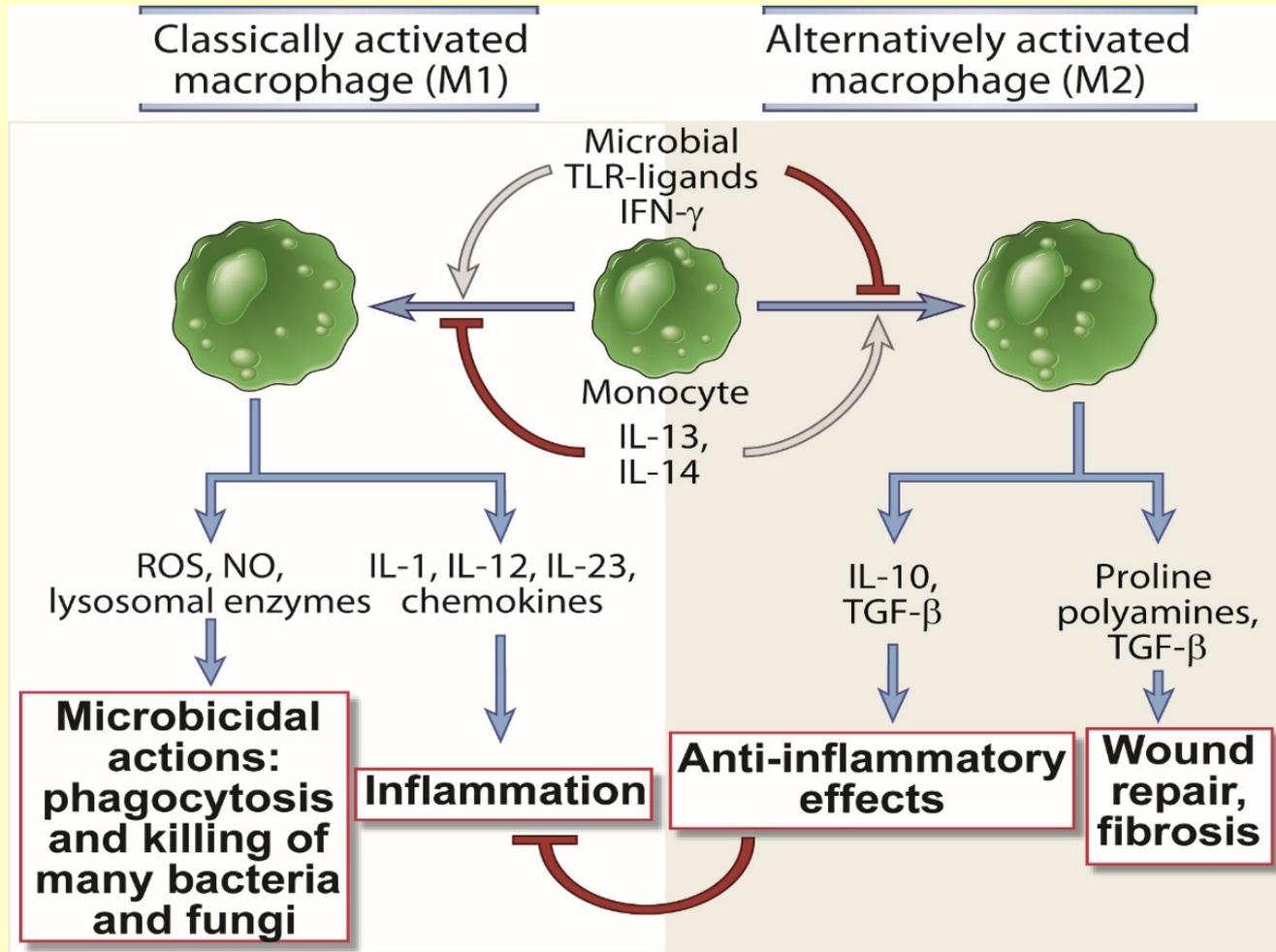
- Produktion inflammatorischer Zytokine (siehe später)
- Produktion von Chemokinen
- Erhöhte Expression von MHC II
- Sie exprimieren Kostimulatorische Moleküle auf ihrer Oberfläche (e.g. CD40, CD80, CD86)

## ALTERNATIVE Aktivierungswege:

- M2-Makrophage



# Polarisierung von Makrophagen



Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition,

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik M.J. Immunobiology, 2001

2012

# Zytokine

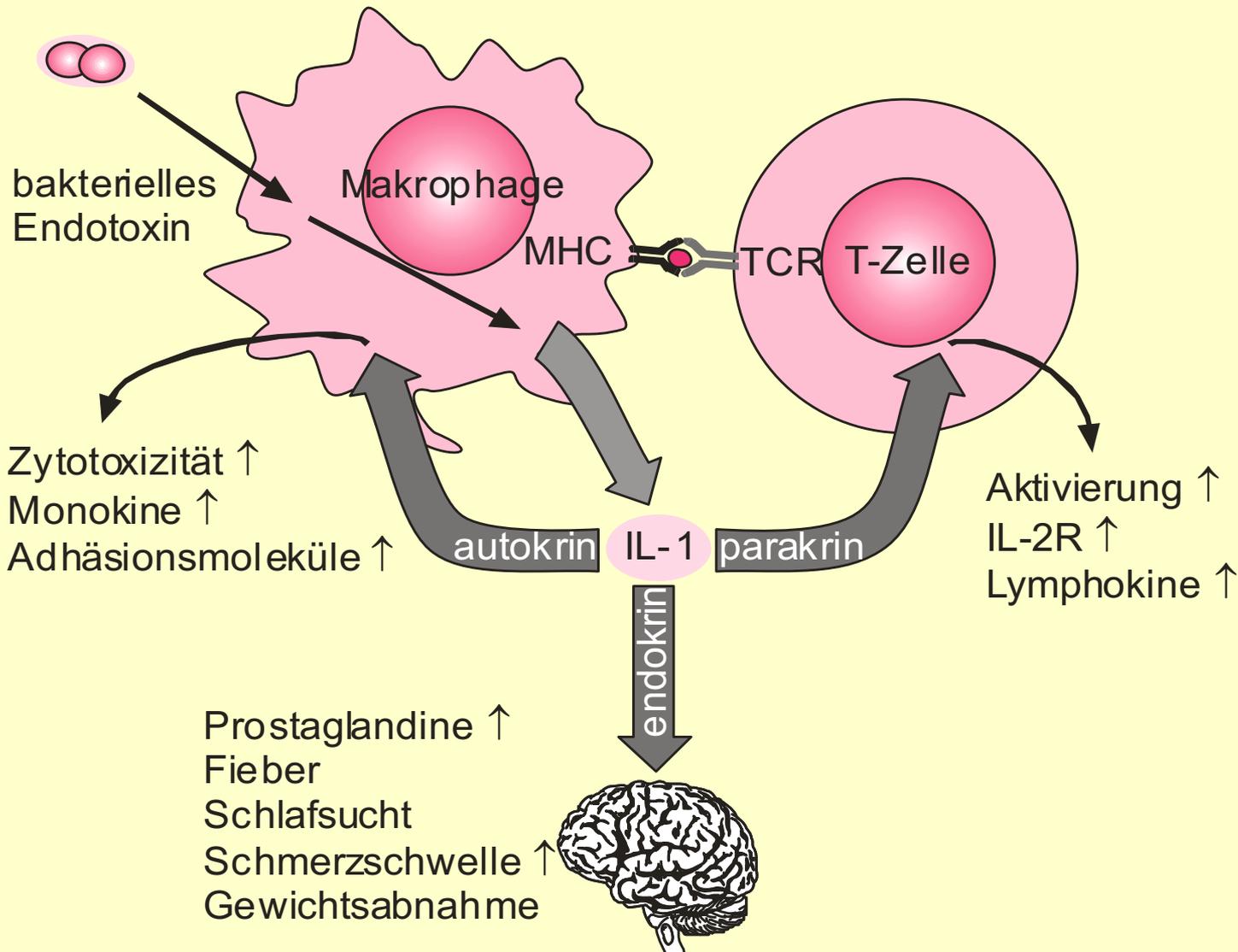
# Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- Niedriges Molekulargewicht (10-40 kDa)
- Glykoproteine
- werden von isolierten Zellen nach Aktivierung sezerniert
- Sie vermitteln Zell-Zell-Wechselwirkungen:
  - Informationsübertragung
  - Regulierung der Immunantwort
- Wirkungsmechanismen:
  - werden nach vorübergehender Genaktivierung produziert
  - wirken durch Rezeptoren → Induzieren Signaltransduktion
  - hohe Affinität
  - pikomolare Konzentration

# Funktionale Gruppen von Zytokinen

<p>I. Regulierungsmoleküle der Entzündung = Proinflammatorische Zytokine</p> <p>Chemokine</p>	<p>IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, TNF<math>\alpha</math>, TNF<math>\beta</math>, IL-17</p> <p>IFN<math>\alpha</math>, IFN<math>\beta</math>, (anti-virale Zytokine)</p> <p>CXC-Chemokine CXCL8 (IL-8), CC-Chemokine: CCL2 (MCP-1) CCL3/CCL4 (MIP-1<math>\alpha</math>,<math>\beta</math>)</p>
<p>II. Regulatoren der Lymphozytenaktivierung und – Differenzierung (Th1 – Th2)</p>	<p>Th1: IL-2, IFN<math>\gamma</math>, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27</p> <p>Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-21, IL-25</p> <p>IL-7</p>
<p>III. Regulatoren der Hämatopoiesis</p>	<p><b>SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7</b></p>
<p>IV. Immunregulierende Zytokine</p>	<p>IL-10 und TGF<math>\beta</math></p>

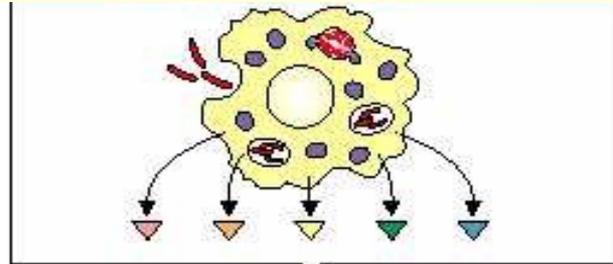
# Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



# M1 produzieren entzündliche Zytokine

Figure 8.10

Makrophagen werden von Gram-bakteriellem LPS aktiviert und danach produzieren sie Zytokine



IL-1

IL-8

TNF- $\alpha$

IL-6

IL-12

## Lokale Wirkungen

Aktiviert vaskuläre Endothelzellen und Effektor-Lymphozyten

Chemotaktisch für Leukozyten, aktiviert Effektorzellen

Aktiviert vaskuläre Endothelzellen und erhöht vaskuläre Permeabilität

Lymphozyten-Aktivierung, erhöhte Antikörper-Produktion

Aktiviert NK-Zellen, induziert die Differenzierung der T-Helfer-Zellen in Th1-Richtung

## Systemische Wirkungen

Fieber, IL-6-Produktion

GM-CSF  
Komplement-Proteine  
INF $\alpha$

Fieber, septischer Schock

Fieber, induziert Akutphase-Protein-Produktion

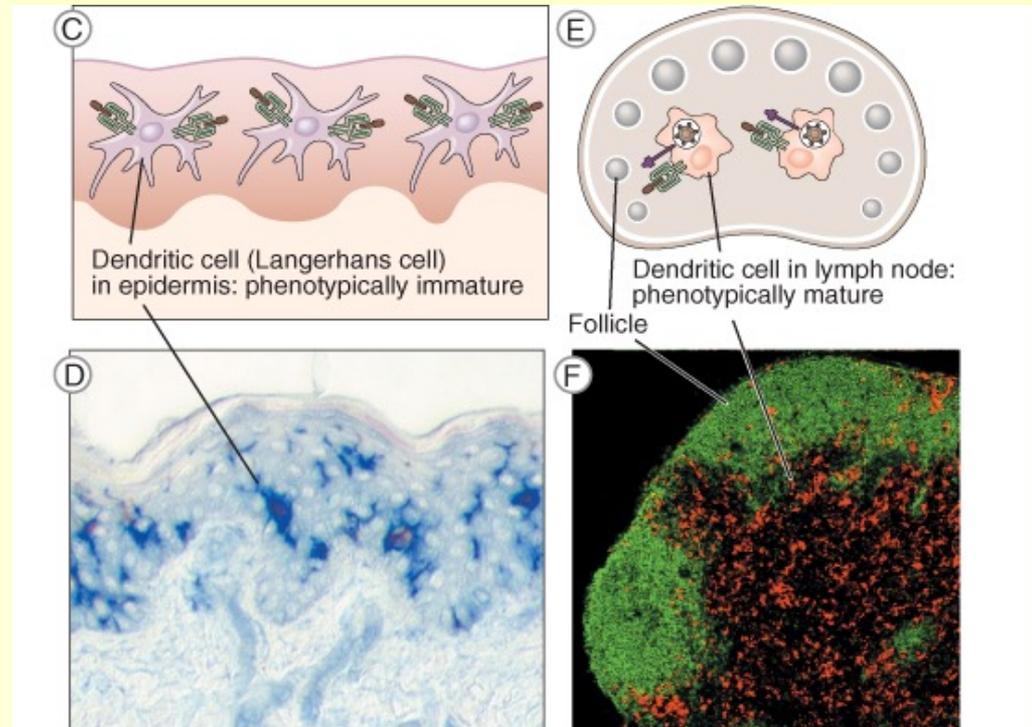
# Dendritische Zellen - DC

## Rolle:

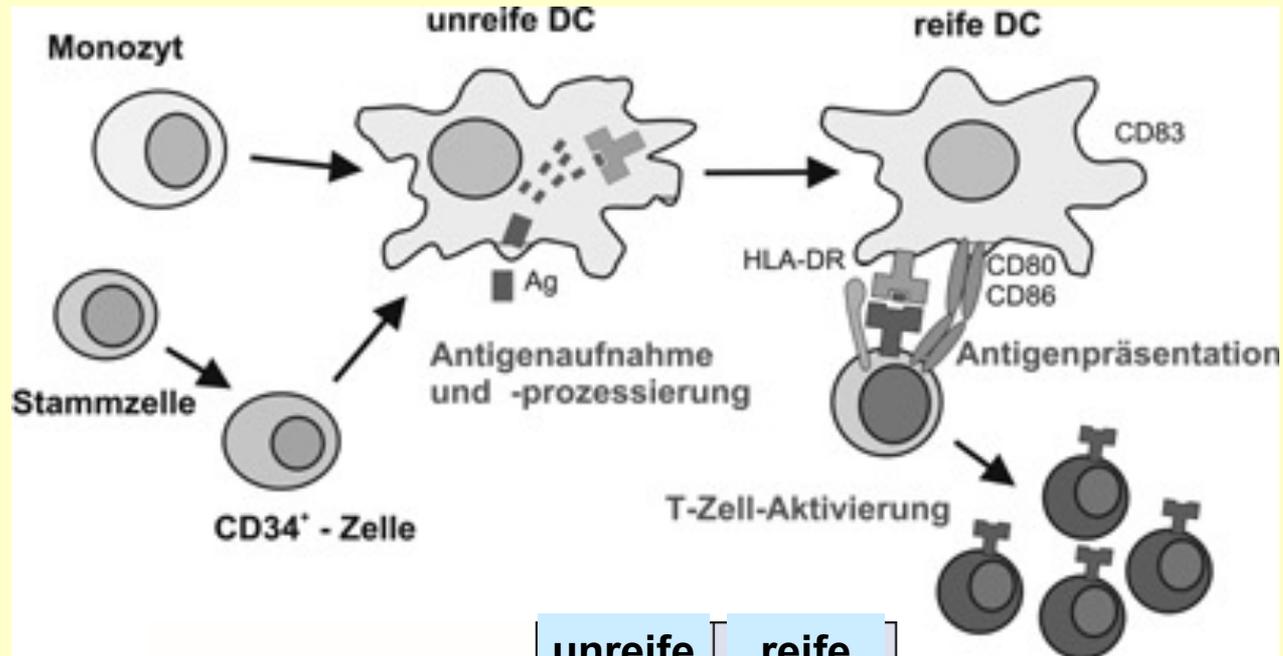
- Transport von Antigenen
- Migration
- Aktivierung von naiven T-Zellen
- Reifung: MHC-II und B7 werden vermehrt exprimiert

## -Typen:

- myeloide dendritische Zellen → APC
- lymphoide dendritische Zellen → periphere T-Zell-Toleranz-Aufrechterhaltung



# Aktivierung und Reifung der dendritischen Zelle



	unreife DC	reife DC
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	- or low	++
Class II MHC molecules Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 <sup>6</sup>	~7 x 10 <sup>6</sup>

- **Systemische Entzündung**

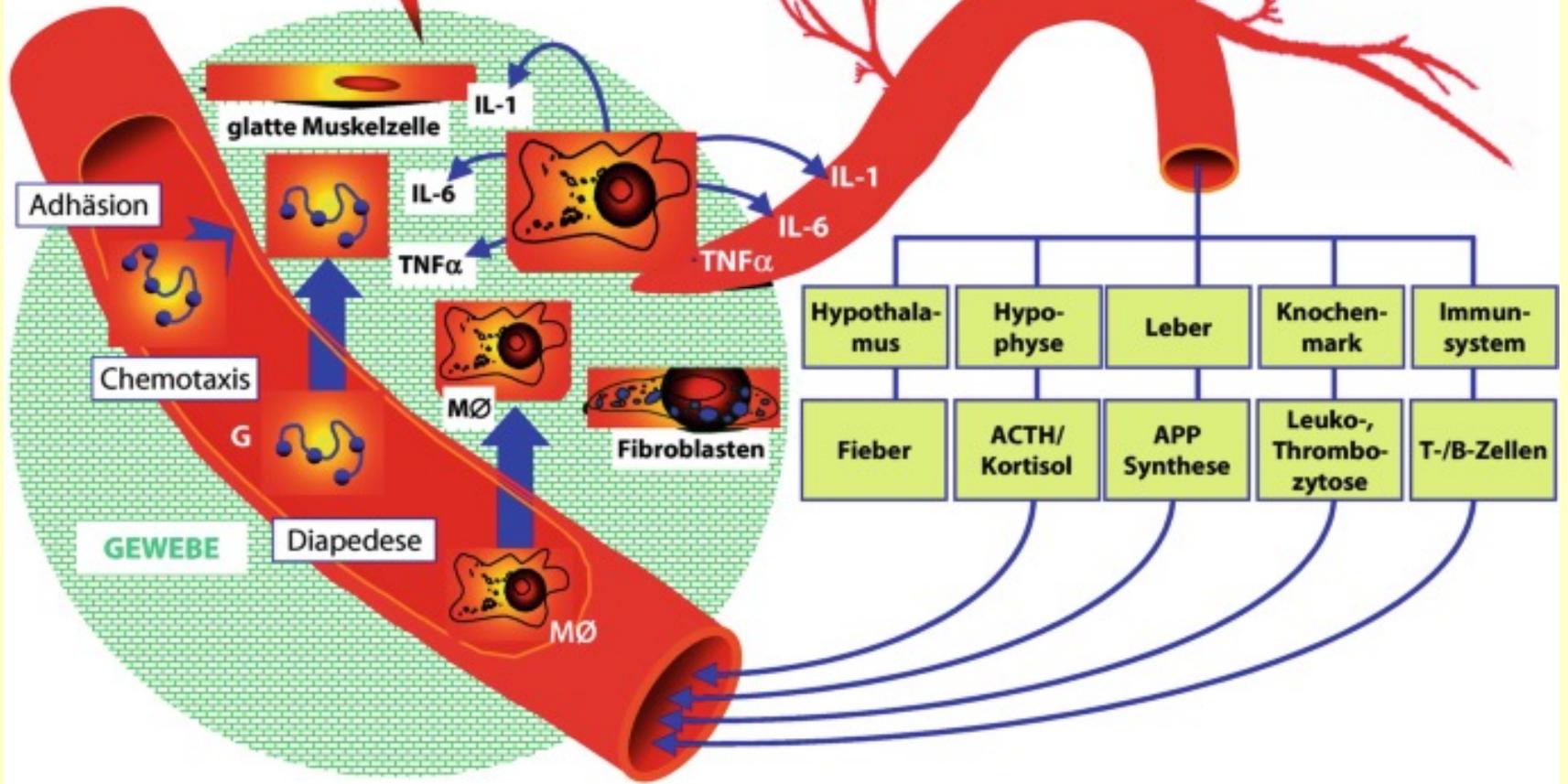
### Lokale Reaktion



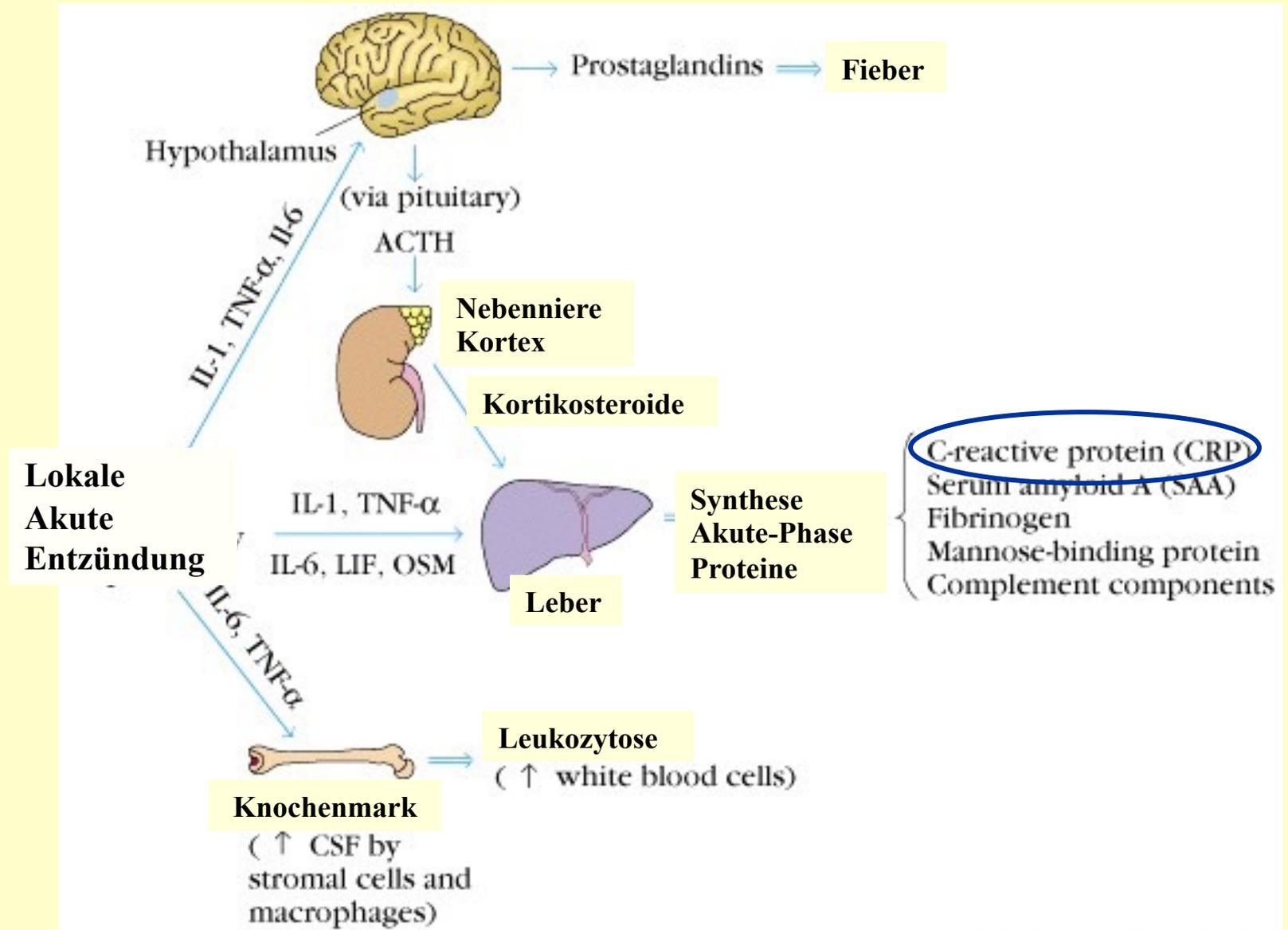
### Systemische Reaktion

**Gewebeschädigung**

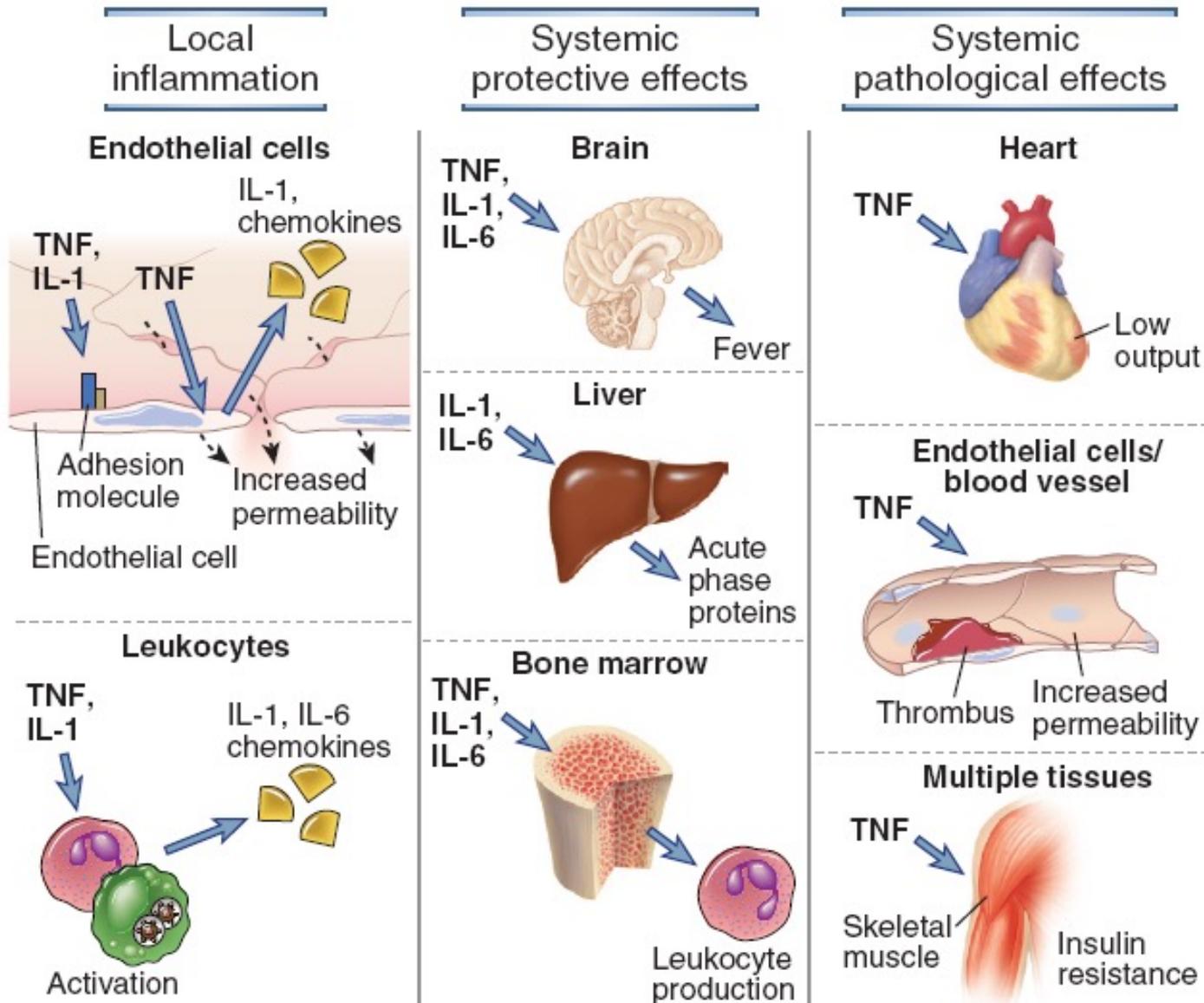
- Infektionen
- Neoplasien
- Immunopathien
- Traumatisierung



# Systemische Entzündung

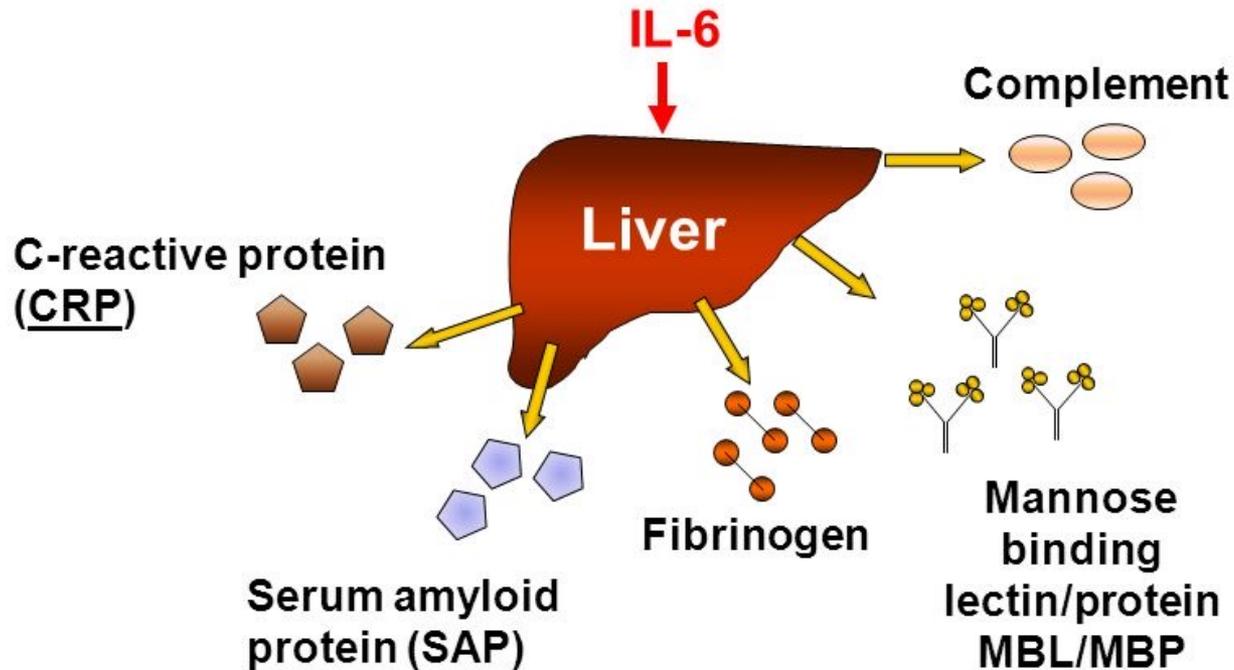


# Lokale Entzündung → Systemische Entzündung



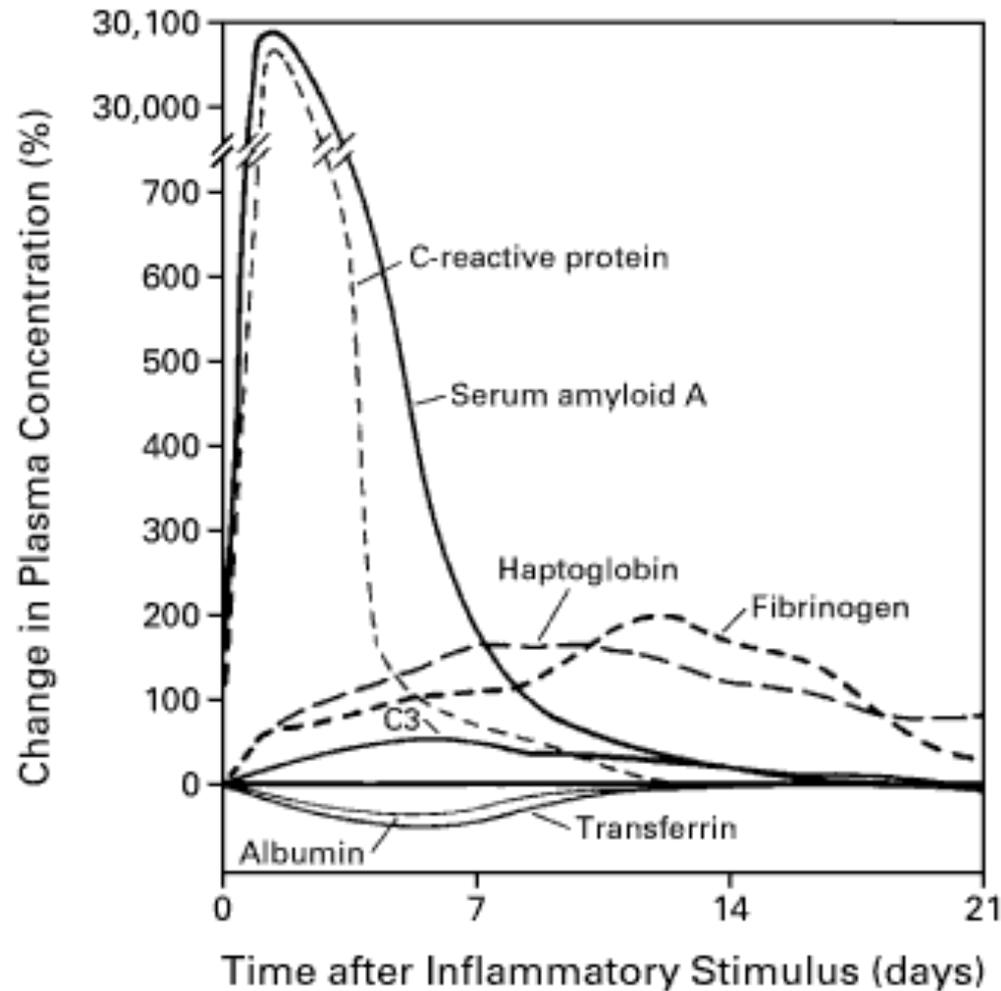
**TNF Inhibitoren,  
Steroide**

# Akut-Phasenreaktion



**UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS**

# Akutphase Proteine im in Serum





# Ursachen chronischer Entzündungen

- **Infektionen** (bakteriell, viral, pilz- oder parasitenbedingt)
- Chronische Borreliose
- Chronische Epstein-Barr-Virus-Belastungen (Pfeiffersches Drüsenfieber)
- Helicobacter pylori
- **Autoimmune Erkrankungen**, die in den letzten Jahrzehnten extrem stark zunehmen
- **Krebserkrankungen**, die seit Jahrzehnten jährlich um 2 % zunehmen
- Atherosclerosis
- Zentrale Fettleibigkeit (Obesity)
- Allergies