



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



12. Praktikum: Immunantwort gegen Pathogene

Grundlagen der Immunologie

Universität Pécs, Klinisches Zentrum
Institut für Immunologie und Biotechnologie
Pécs, 2024.

Suppression der Immunantwort - Zusammenfassung

- 1. Antigen als Hauptregulator:** Die Dosis, die chemische Natur und der Eintrittsort des Antigens bestimmen/regulieren die entstehende Immunantwort
- 2. Kostimulation:** CTLA-4, das auf aktivierten Zellen erscheint, bindet mit höherer Affinität an B7, das auf APCs vorhanden ist, was zu einer Hemmung der Kostimulation führt

3. Regulatorische T-Zellen:

CD3+CD4+CD25+-Zellen, ihr wichtiger Transkriptionsfaktor ist FoxP3

Ursprung: Natürlich (thymisch) oder induziert (peripher)

Mechanismen der Unterdrückung: Verbrauch von IL-2 durch hohe CD25-Werte (Alpha-Kette des IL-2R); Blockierung der Kostimulation durch CTLA-4-Expression; Unterdrückung von Makrophagen und dendritischen Zellen durch Zytokine (IL-10, TGF-beta)

4. Humorale/B-Zell-Regulation:

Regulatorische B-Zellen

Antigen + IgG-Immunkomplex, der von einer B-Zelle gebunden wird, führt zur Hemmung der B-Zelle (inhibitorischer FcγR!)

Anti-Idiotyp-Netzwerk

Pathologische Unterdrückung:

Tumore können eine immunsuppressive Umgebung schaffen (MDSCs, PDL1-Expression)

Regionale Immunität – Zusammenfassung

Neben den immunologischen Prozessen, Zellen, Molekülen usw. enthalten bestimmte Regionen spezialisierte Zellen und Moleküle, die die Immunantwort unterstützen. Solche Regionen sind die Schleimhäute und die Haut.

MALT: Schleimhaut-assoziierte lymphatische Gewebe (hauptsächlich im GI-Trakt, aber auch in den Atemwegen und im Urogenitaltrakt).

Darmsystem der Immunabwehr: Eine große Anzahl harmloser/wichtiger Fremddantigene (z. B. Nahrung, Mikrobiom) muss toleriert werden, während gleichzeitig die geringe Anzahl an Pathogenen erkannt und eliminiert werden muss.

Lymphatisches Gewebe: Programmiert (Peyer-Plaques, mesenteriale Lymphknoten; entwickeln sich vor der Geburt) und induziert (Kryptopatch, isoliertes lymphatisches Follikel; je nach antigenem Stimulus).

Angeborene Immunantwort: Spezialisierte epitheliale Zellen (M-Zelle, Paneth-Zelle, Becherzelle), Antigen-präsentierende Zellen, angeborene lymphoide Zellen.

Adaptive Immunantwort: Hauptsächlich IgA, das sowohl T-zellabhängig als auch -unabhängig entstehen und als Dimer in das Lumen sezerniert werden kann. T-Zellen können zytotoxisch (hauptsächlich intraepithelial) oder Helfer-Zellen (hauptsächlich Lamina propria, Peyer-Plaques) sein.

Homing in den Darm: $\alpha 4\beta 7$ (weiße Blutzelle) – MAdCAM-1 (Endothel).

Regionale Immunität – Zusammenfassung

SALT: Haut-assoziiertes lymphatisches Gewebe. Im Gegensatz zum Darm enthält die Haut keine organisierten lymphatischen Gewebe, sondern nur verstreute Immunzellen.

Angeborene Immunantwort: Keratinozyten, Antigen-präsentierende Zellen (Langerhans-Zellen)

Adaptive Immunantwort: Ähnlich wie im Darm können T-Zellen zytotoxisch (hauptsächlich intraepidermal) oder Helfer-Zellen (dermal) sein.

Homing zur Haut: CLA (weiße Blutzelle) – E-Selektin (Endothel).

Hauptaufgaben des Immunsystems

Erhalt der Integrität des Organismus

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

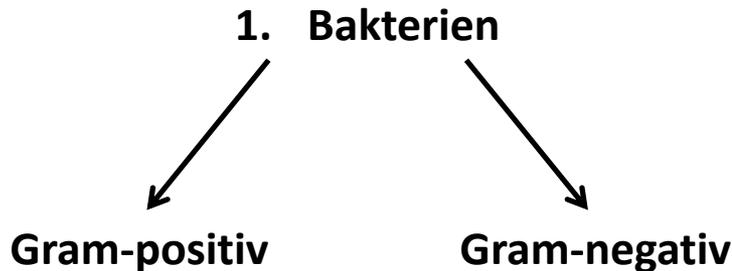
Elimination **pathologisch veränderter Zellen** (z.B. viral infizierte Zellen, kanzeröse Zellen)

Veränderte oder fremde Strukturen müssen **erkannt** und von den organismuseigenen gesunden Zellen **auseinandergehalten** werden.

Immunantwort (entweder eine aggressive Antwort oder immunologische Toleranz)

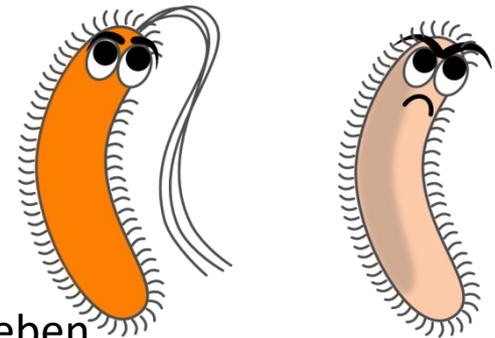
ACHTUNG! Die **Namen einiger Pathogene** werden auf den nächsten Folien gezeigt. Sie **müssen diese nicht** für die Immunologieprüfung **lernen**. Konzentrieren sie sich auf die Mechanismen die präsentiert werden.

Was bedroht uns? I.



Die **Gram Färbung** wird genutzt um Bakterien aufgrund der **chemischen Eigenschaften der Zellwand** auseinander zu halten.

Nicht alle Bakterien verursachen Krankheiten in gesunden Individuen mit einem funktionierenden Immunsystem, aber fast alle Bakterien können bei immunsupprimierten Patienten pathogen sein.



Z.B.:

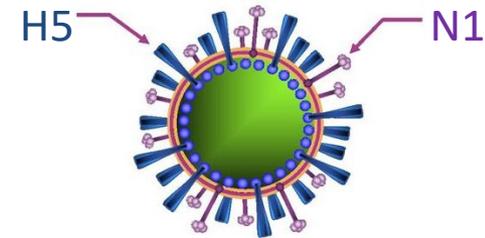
Staphylococcus aureus, *Escherichia coli,*
Streptococcus pneumoniae *Salmonella enterica*

Humanes Mikrobiom Projekt: Ca. 10.000 Bakterienspezies leben im menschlichen Körper.^[1.] (etwa **10¹⁴ Bakterien**, während der Körper aus **3,7x10¹³ Zellen** besteht.^[2.])

Was bedroht uns? II.

2. **Viren** (Bestandteile: Einzel- oder Doppelsträngige Nukleinsäurekette, Äußere Protein Hülle die man Capsid nennt)

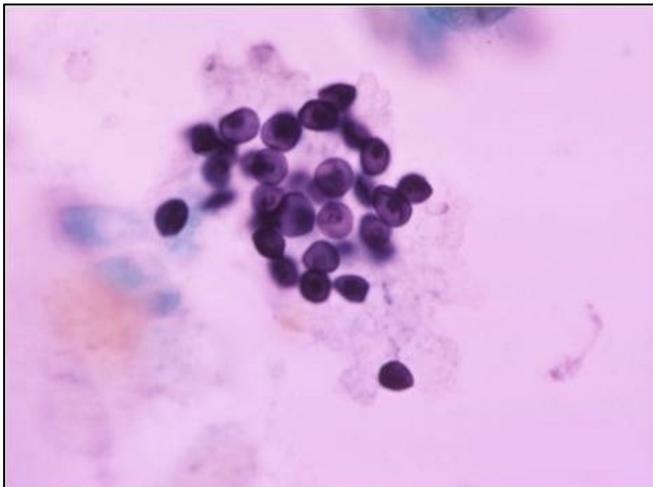
- **DNA Viren** (z.B. Herpes Viren, HPV)
- **RNA Viren** (e.g. Influenza Viren)



H5N1 Influenza Virus

3. **Fungi**

- Etwa 1,5 Millionen Fungusspezies leben auf der Erde, davon sind ca. 300 für Menschen pathogen.
- Schwere Pilzinfektionen finden sich hauptsächlich nur in **immundefizienten Patienten**.^[3.]



Pneumocystis jirovecii Zellen im Sputum eines Patienten mit AIDS.^[4.]

Was bedroht uns? III.

4. Protozoen (einzellige eukaryotische Parasiten), z.B.:

- *Plasmodium* Spezies → **Malaria**^[5.]
- *Trichomonas* → Vaginitis, Urethritis^[6.]
- *Toxoplasma gondii* → Toxoplasmose^[7.]



Der begeißelte *Trichomonas vaginalis*, verursacher von Trichomoniasis, die häufigste nicht-virale STD mit 248 Millionen Fällen pro Jahr weltweit.^[9.]

5. Mehrzellige Parasiten

- In der entwickelten Welt untypisch.
- Haben normalerweise **komplexe Lebenskreisläufe**.
 - **Helminthen**
 - Arthropoden (e.g. Krätze, Pedikulose)

6. Prion

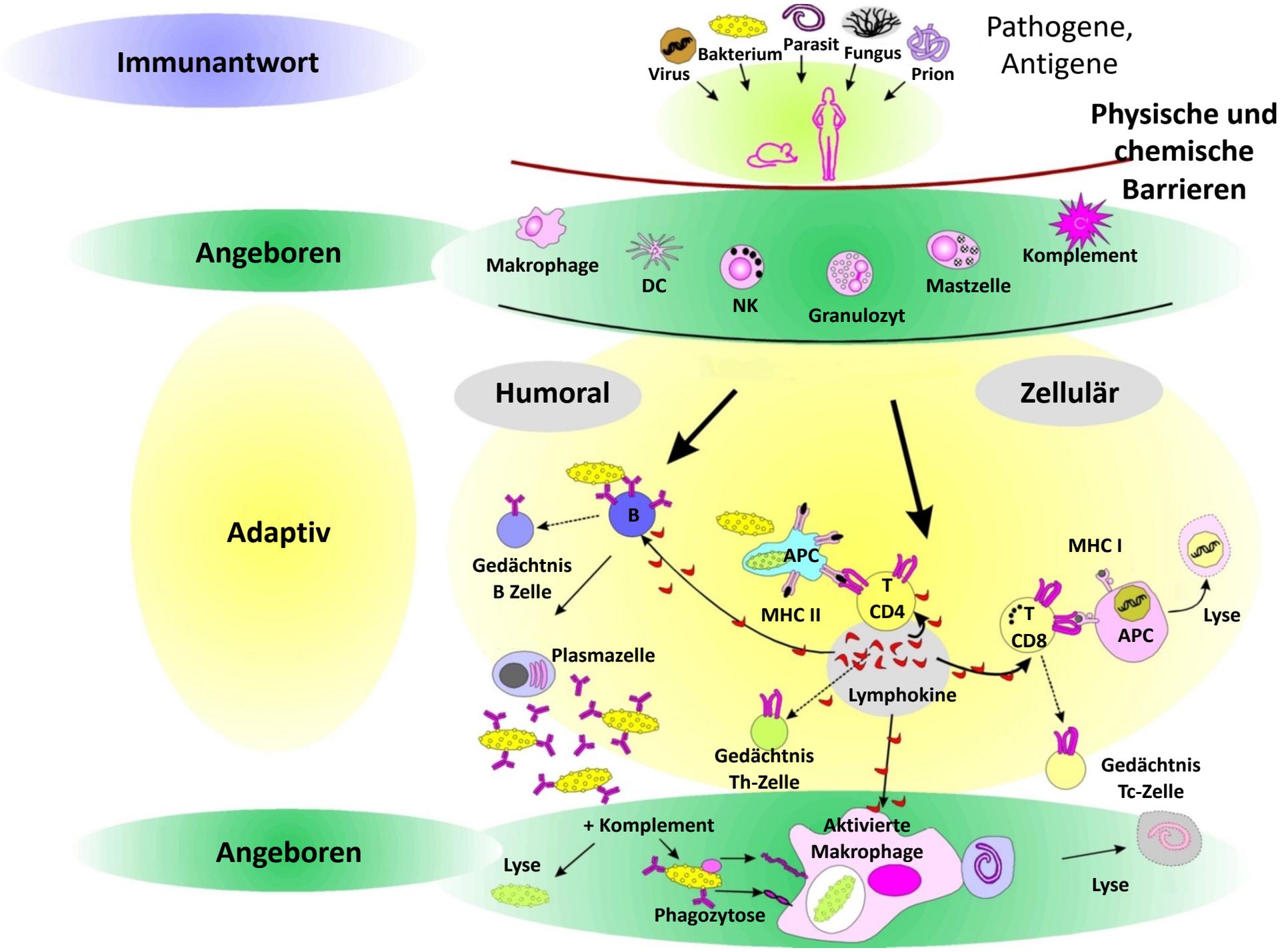
Infektiöses **Protein** (PrP) mit abnormer Folding.

Verursacht verschiedene Arten von TSE.^[8.]

(TSE: Transmissible spongiform encephalopathy)

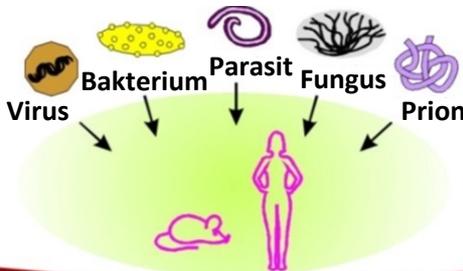


Loa loa („Augenwurm“) Infektion der Konjunktiva. (Ca. 10 Millionen infizierte Menschen leben in Afrika.^[10.])



Immunantwort

Pathogene,
Antigene



Physische und
chemische
Barrieren

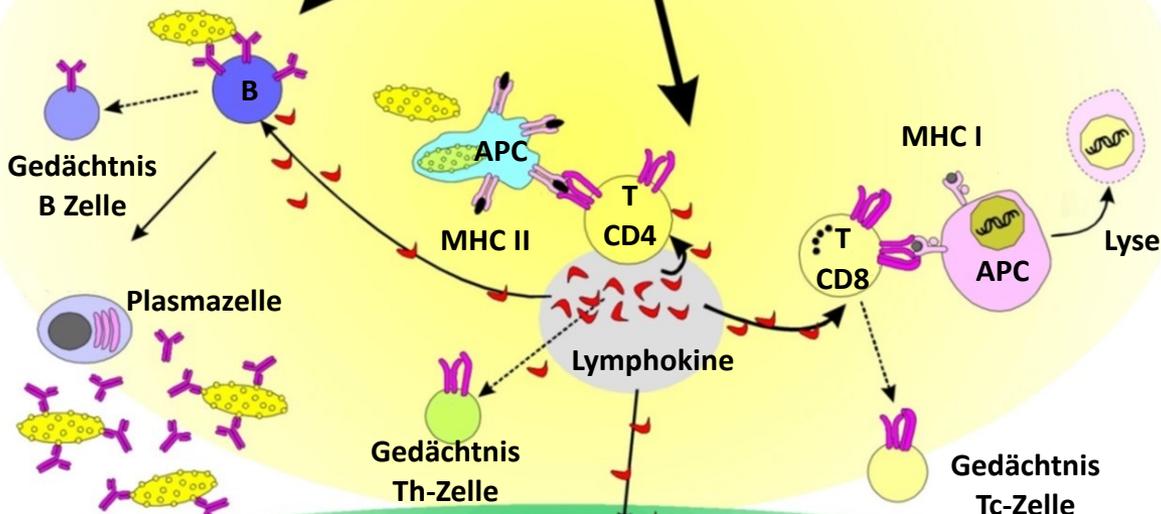
Angeboren



Adaptiv

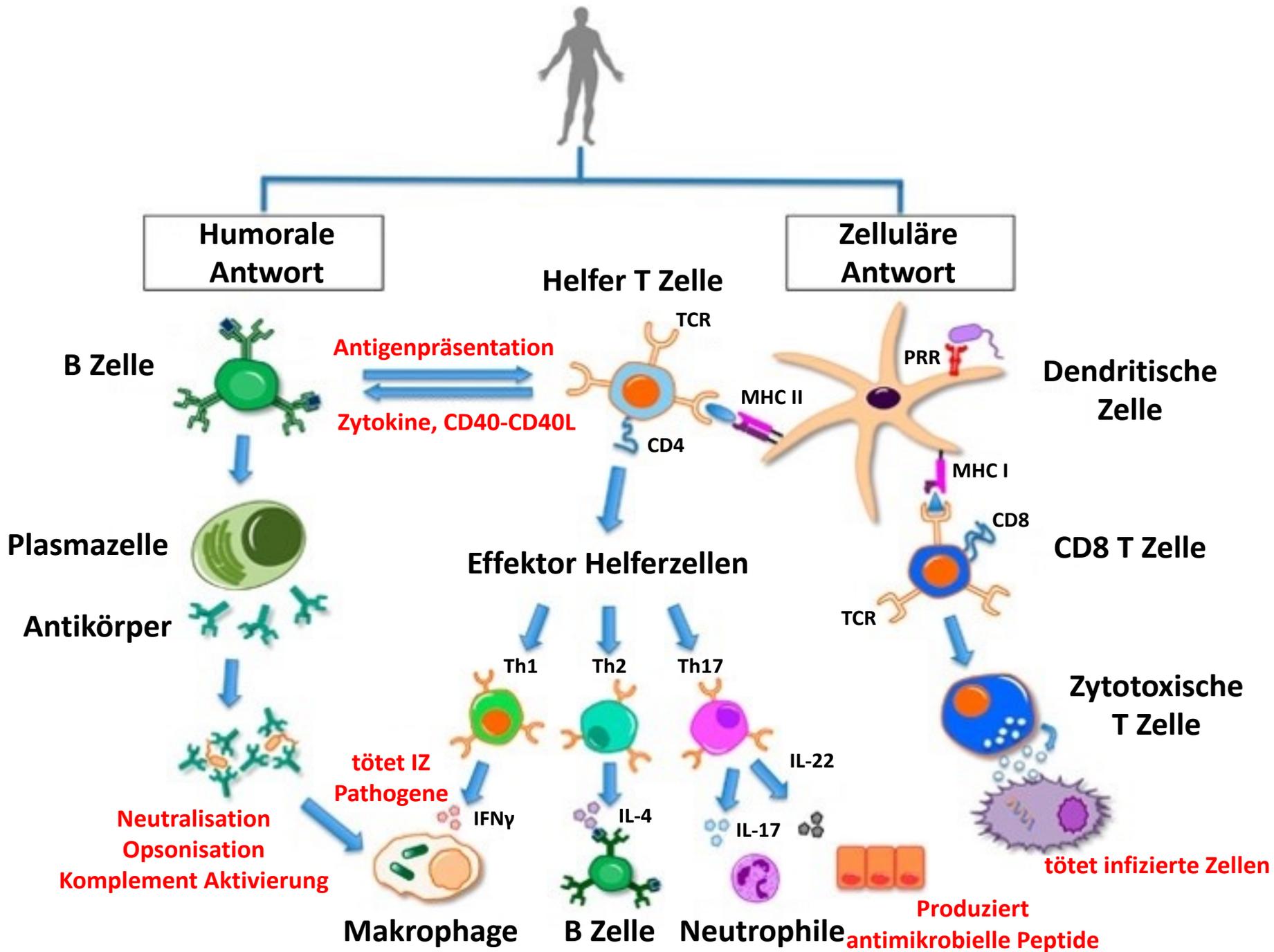
Humoral

Zellulär

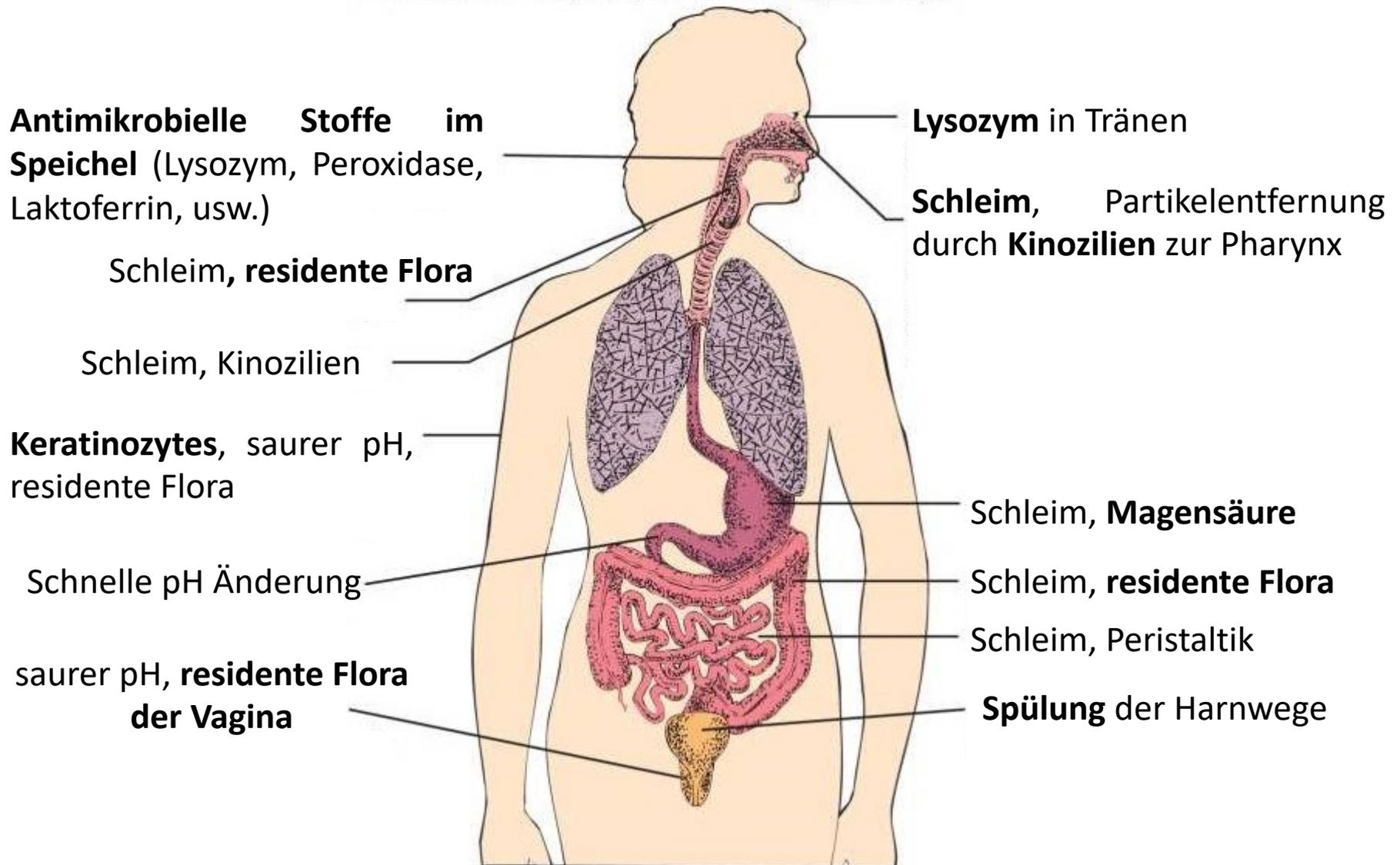


Angeboren

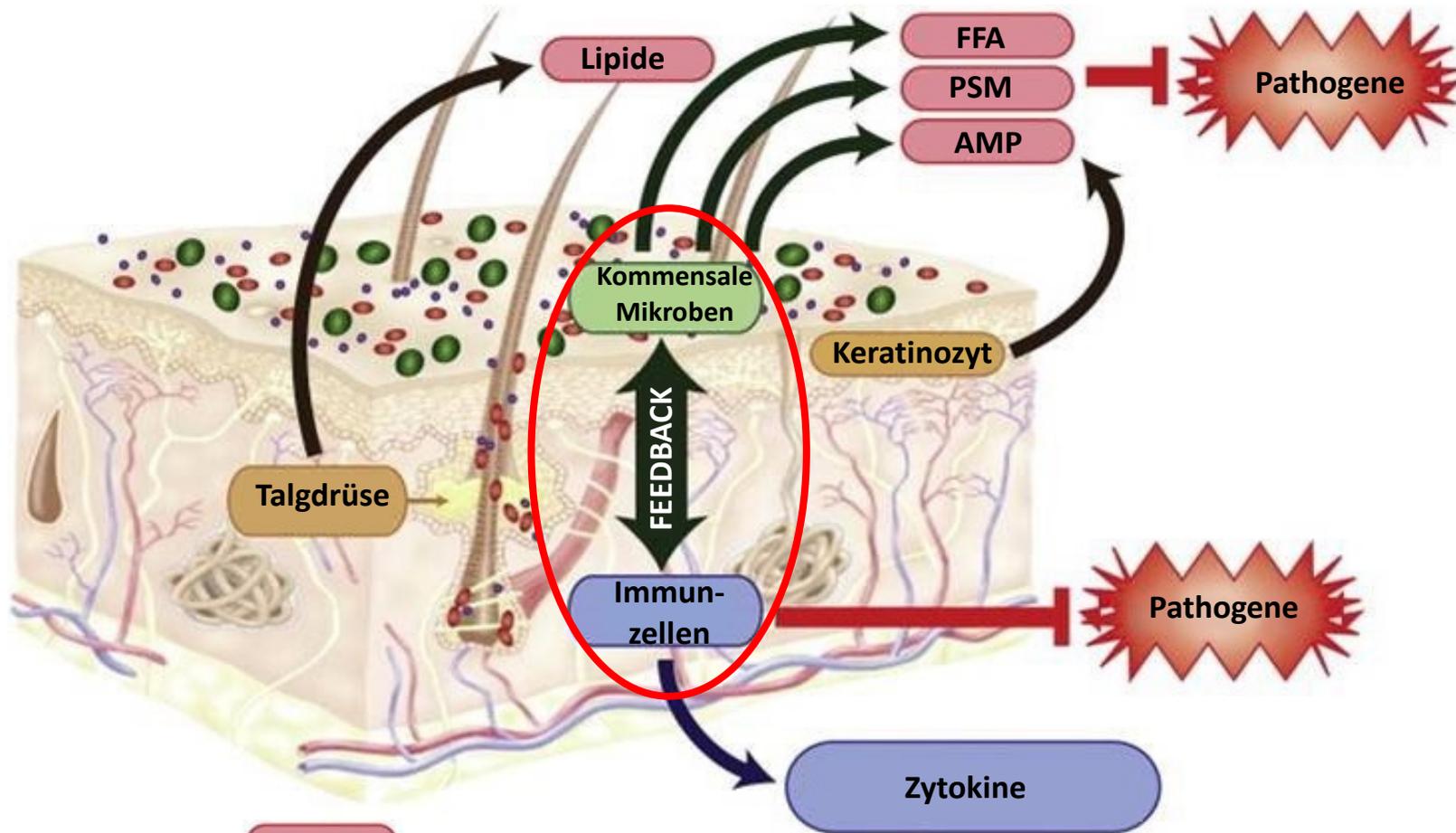




Physische und chemische Barrieren



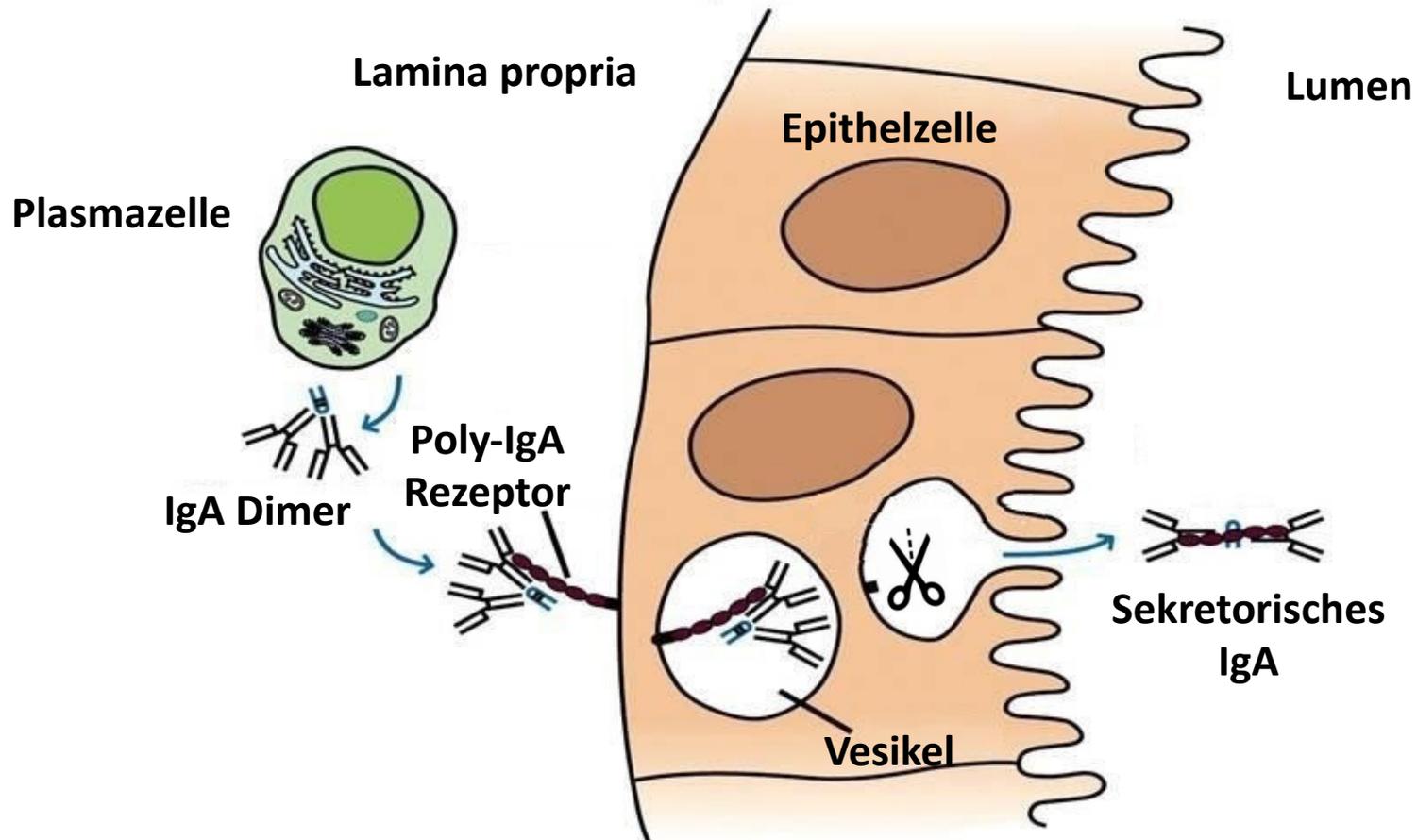
Rolle der Hautflora^[11.]



- = Viren
- = Bakteria
- = Fungi

- FFA = Freie Fettsäuren
- PSM = Pheno-soluble modulins
- AMP = Antimikrobielle Peptide

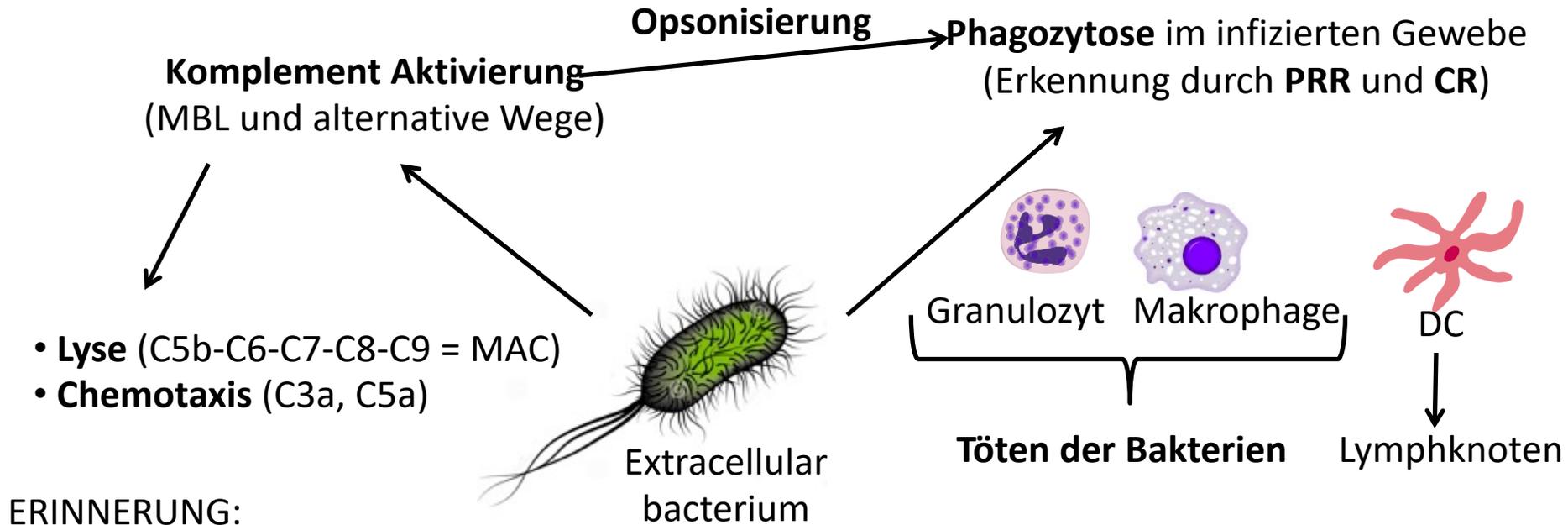
Mechanismus der IgA Sekretion



Hauptfunktionen des sekretorischen IgA:^[12.]

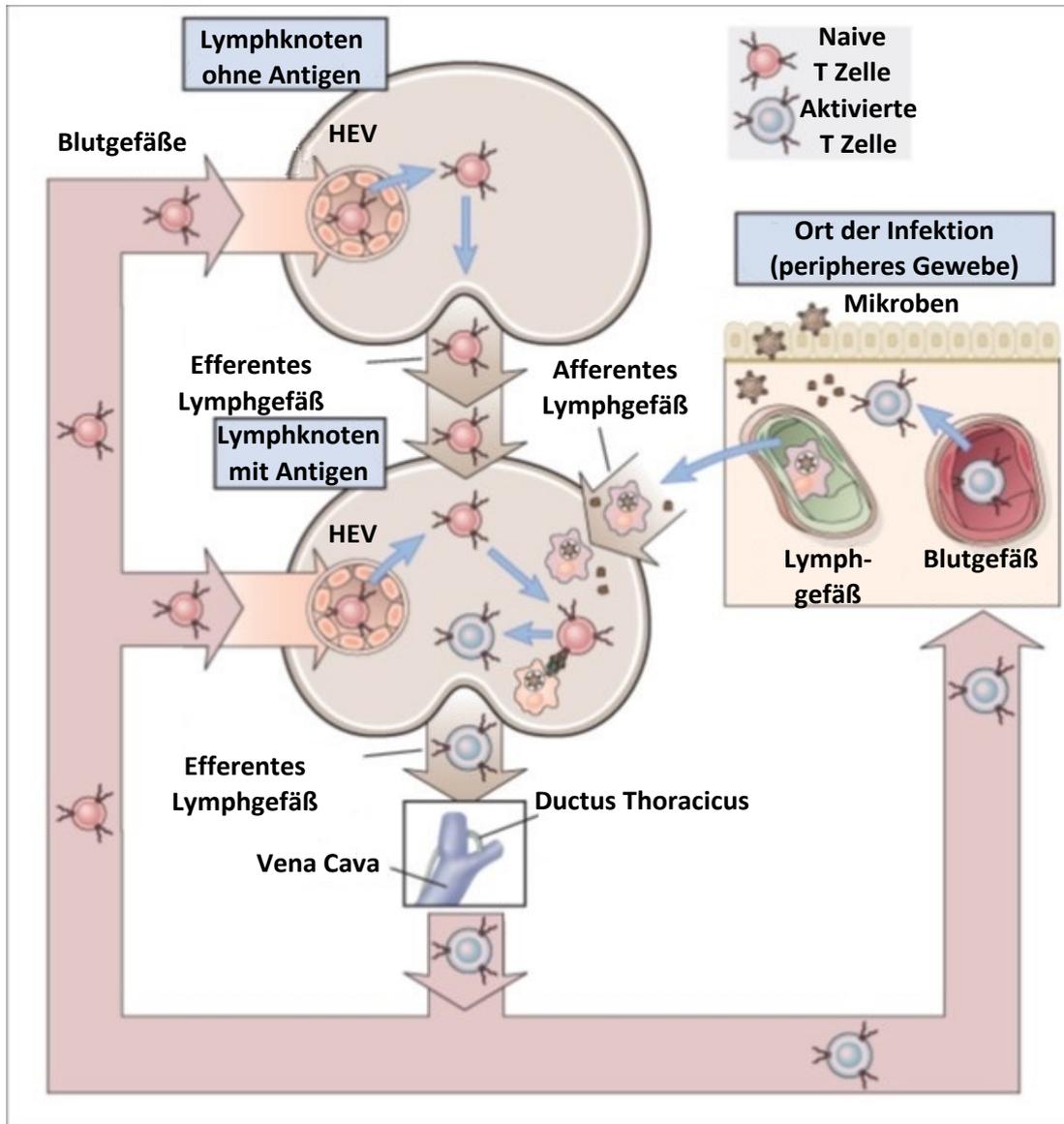
- **Neutralisierung und Agglutination** der Pathogene
- Retrograder Transport des Antigens (in Form von Immunkomplexen vom Lumen zur Lamina Propria)

Angeborene Immunantwort gegen extrazelluläre Bakterien



	Angeborene	Adaptive
Erkennung	Muster-basierend (nicht antigen-spezifisch)	Antigen-spezifisch
Kinetik	Schnell (Minuten, Stunden)	Langsam (Tage, Wochen)
Verstärkung der Antwort	Linear	Exponentiell
Immunologisches Gedächtnis	Nein	Ja

Filtration der Lymphe durch Knoten



Die Antigene der Mikroben werden die drainierenden Lymphknoten in unterschiedlichen Formen erreichen die von den unterschiedlichen Zellen erkannt werden:

- **Native Form** (z.B. die ganze Mikrobe oder lösliche native Antigene die von toten Mikroben stammen)



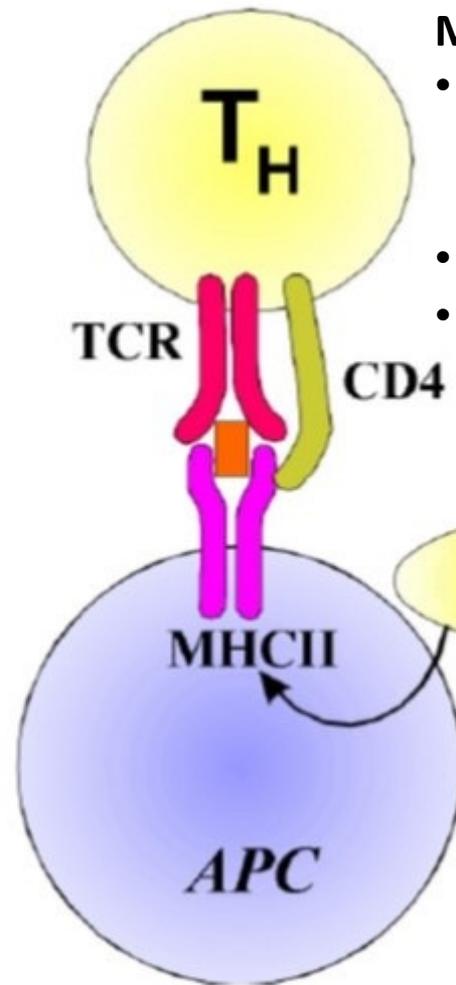
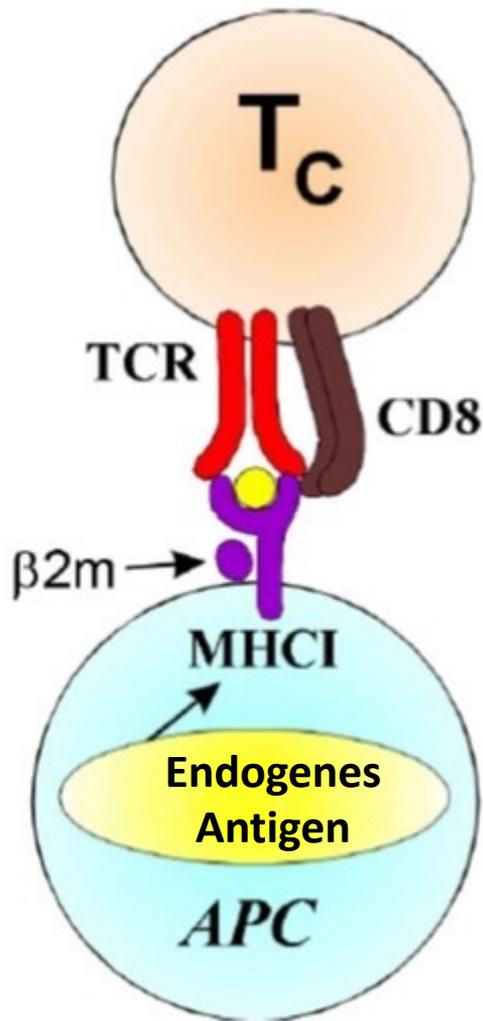
Erkannt von **B Zellen**

- In einer **verarbeiteten Form** von dendritischen Zellen präsentiert:



Erkannt von **CD4+ T Helferzellen**

Antigenerkennung der T Zellen

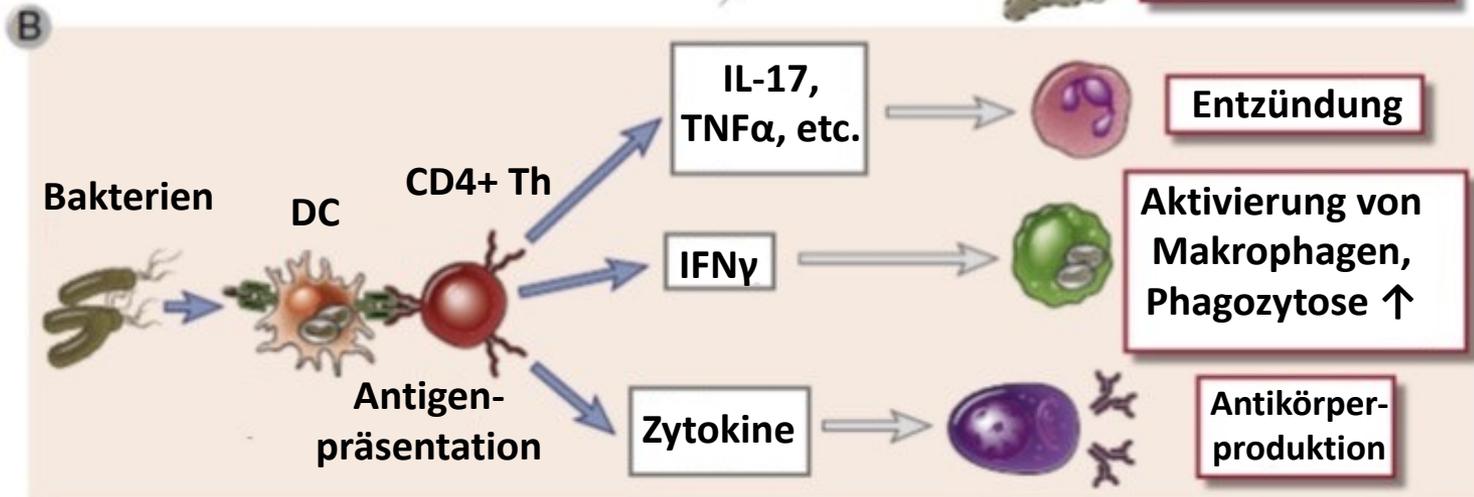
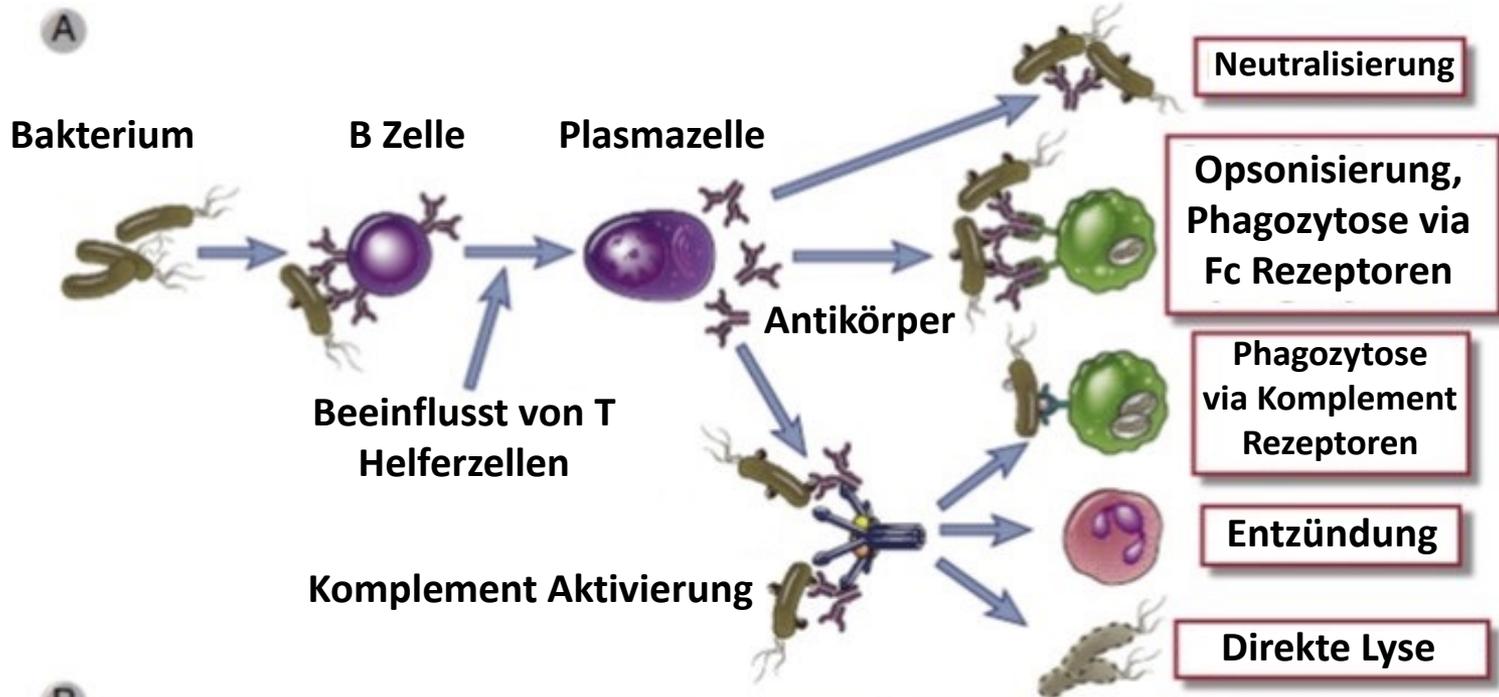


MHC Restriktion:

- T Zellen erkennen nur Antigene die via MHC Molekülen präsentiert werden.
- Th Zellen → nur via MHC II
- Tc Zellen → nur via MHC I

Exogen: Kommt von außerhalb der Zelle (z.B. Bakterienkomponenten)
Endogen: Kommt aus dem Zytoplasma der Zelle (z.B. virale Proteine die in infizierten Zellen synthetisiert werden)

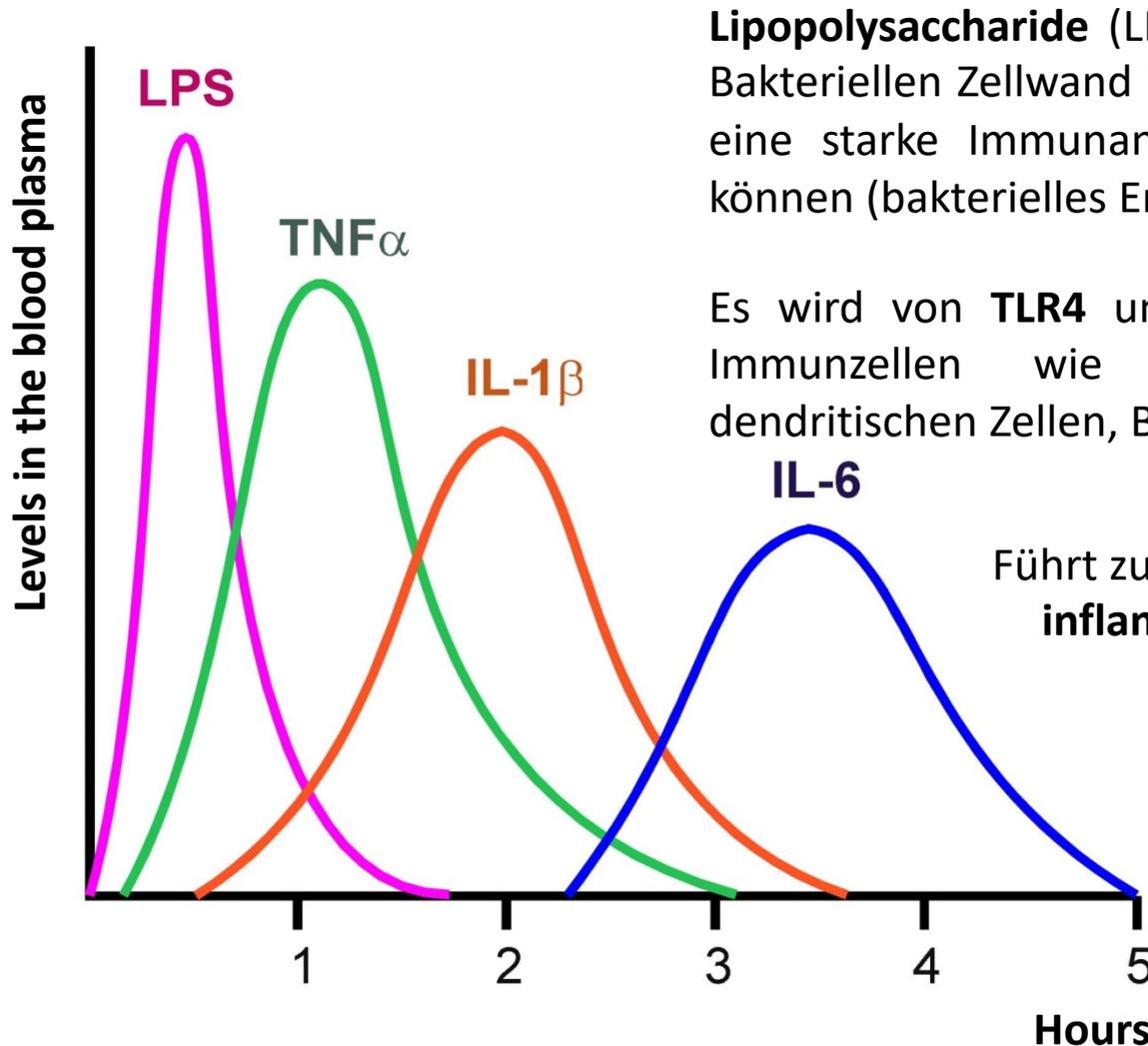
Adaptive Antwort gegen EZ Bakterien



Mögliche Komplikationen der Immunantwort gegen EZ Bakterien

- Die Mechanismen die in der Verteidigung gegen Pathogene involviert sind (Akutphase Proteine, inflammatorische Zytokine, ROS, usw.), sind normalerweise unter Kontrolle.
- Dysregulation der Immunantwort führt zu:
 - **Unzureichende Immunantwort** (z.B. Immundefizienz): Dissemination der Infektion
 - **Überaktivierung**: Gewebeschäden, Zytokinsturm, Kreislaufschock
- Bei Personen die genetisch anfällig sind kann die Immunantwort gegen bestimmte Pathogene zu **Autoimmunität führen** (siehe später), z.B.:
 - *Streptococcus pyogenes* → Rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis^[13.]
 - *Campylobacter jejuni* → Guillain-Barré Syndrom (autoimmune periphere Neuropathie)^[14.]

Zytokinspiegel im Blut nach Gram-negative Infektionen



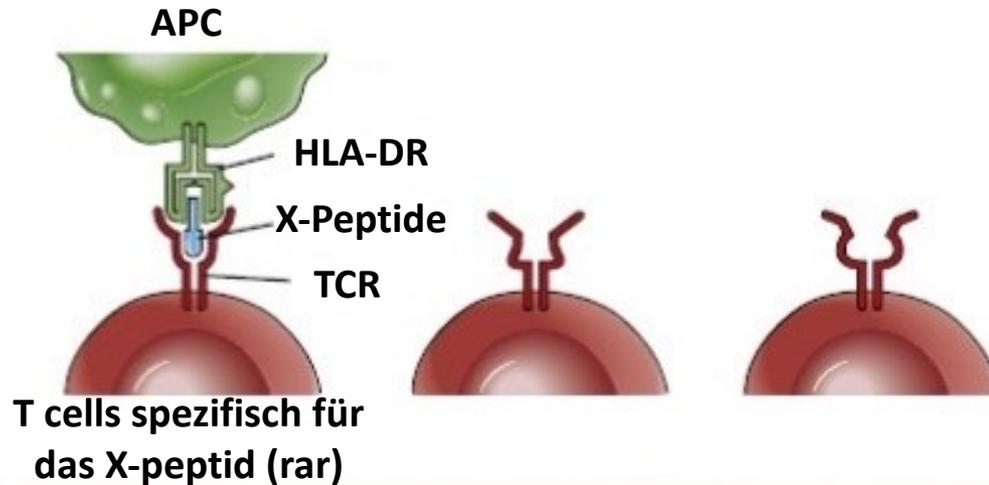
Lipopolysaccharide (LPS) sind eine Komponente der Bakteriellen Zellwand in Gram-negative Bakterien die eine starke Immunantwort des Wirts verursachen können (bakterielles Endotoxin)

Es wird von **TLR4** und **CD14** erkannt. (Auf vielen Immunzellen wie Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, B Zellen, usw. zu finden)

Führt zur intensive Produktion der **inflammatorischen Zytokine**.

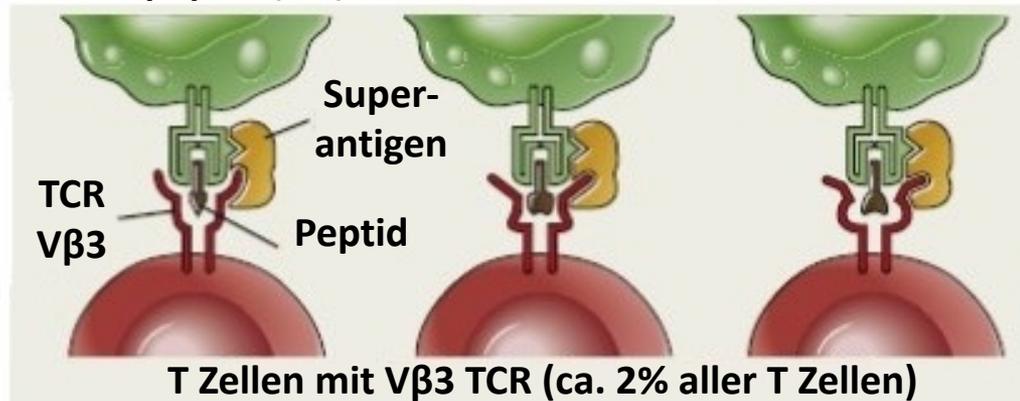
Superantigene

Normale Antigen-
präsentation



Nur T Zellen die das
präsentierte X-Peptid
erkennen werden
aktiviert

Binden eines
Superantigens an
den TCR-MHC
Komplex in T Zellen
mit V β 3 TCR



T Zell aktivierung
unabhängig vom
erkannten Antigen,
Zytokinsturm, Schock

Einige Pathogene (wie *Staphylococcus aureus*) produzieren Toxine (Superantigene) die **viele T Zellen** über einen **nicht-spezifischen Weg aktivieren** können (evtl. bis zu 20% aller T Zellen gleichzeitig^[15.]). Diese Zellen produzieren inflammatorische Zytokine in großen Mengen die zu einem Kreislaufschock führen. (Toxic shock syndrome^[16.])

Intrazelluläre Bakterien

Einige Bakterien leben in infizierten Zellen und weichen den humoralen Komponenten der Immunantwort aus. (z.B. Komplement, Antikörper)

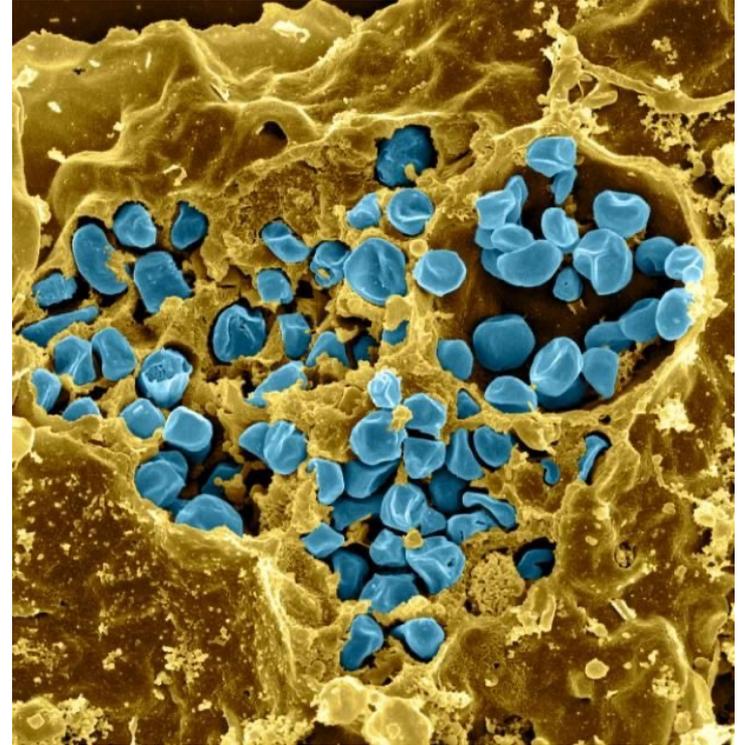


Die **Th1-induzierte zelluläre Immunität** kann sie bekämpfen^[17, 18.]

Problem: Einige IZ-Bakterien können **sogar in Phagozyten überleben**.^[19.] Sie verwenden verschiedene Strategien um in diesen Zellen zu überleben (mehr dazu in Mikrobiologie):

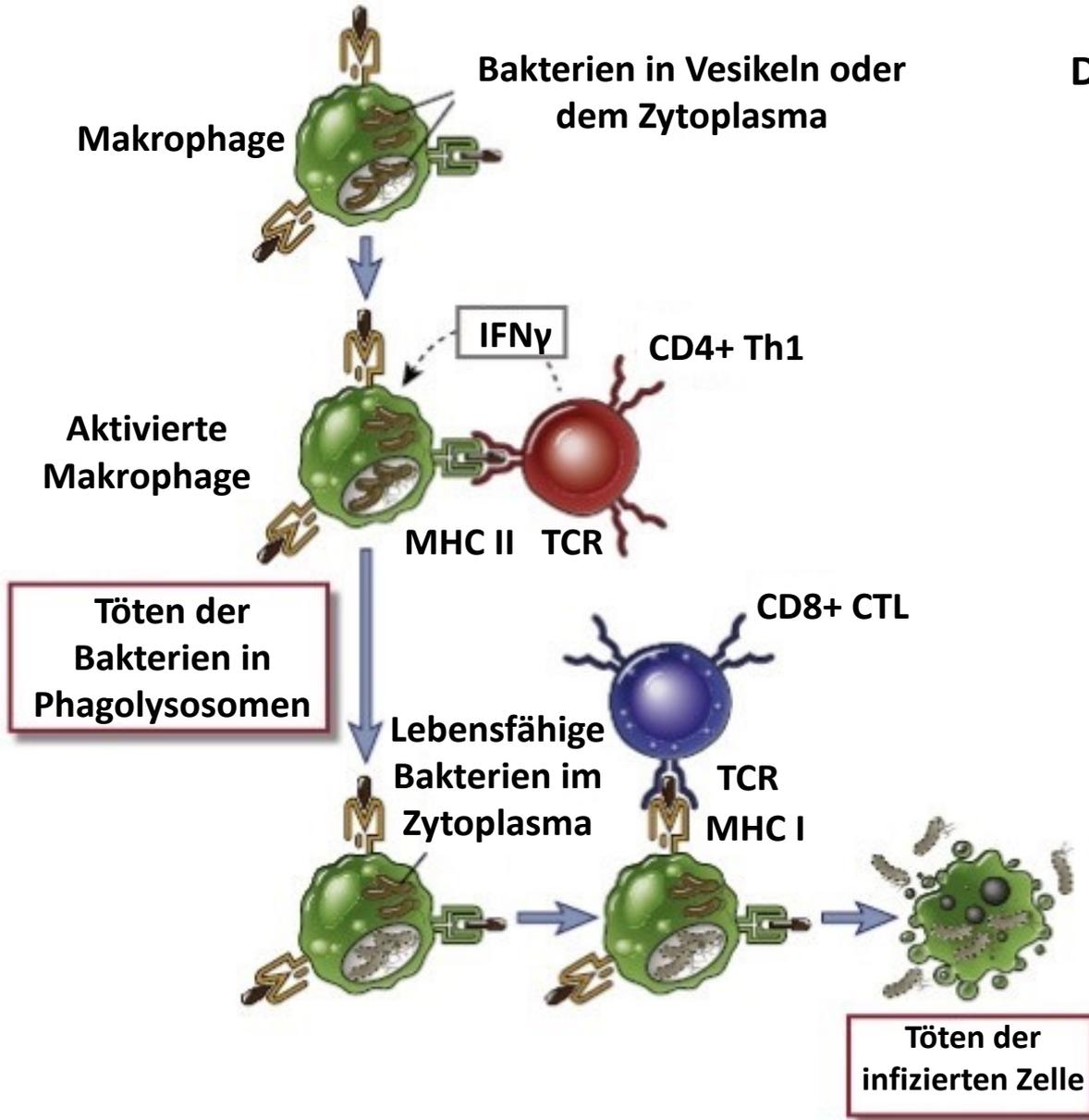
- **“Flucht” aus Vesikeln in das Zytoplasma** (z.B. *Shigella*, *Listeria*, *Francisella*)^[20, 21.]
- **Hemmung der Phagolysosomreifung** (e.g. *Mycobacterium*, *Legionella*)^[22.]
- **Überleben im Phagolysosom** (e.g. *Coxiella burnetii*, *Yersinia*)^[23.]

Diese Bakterien können eine **chronische zelluläre Antwort** induzieren die auch naheliegende Gewebe beschädigen (siehe: Typ IV. Hypersensitivitätsreaktion, z.B. im Fall der Tuberkulose)



Francisella tularensis Bakterien in einer Maus Makrophage. Einige Zellen können in den Vesikeln, andere im Zytoplasma. (Scanning Elektronenmikroskopie)

Immunantwort gegen IZ Bakterien



Detektion IZ Bakterien durch PRRs

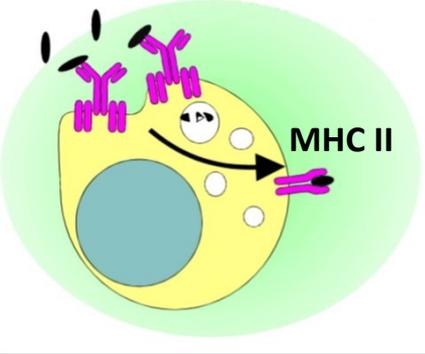
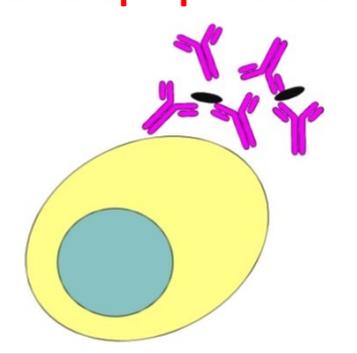
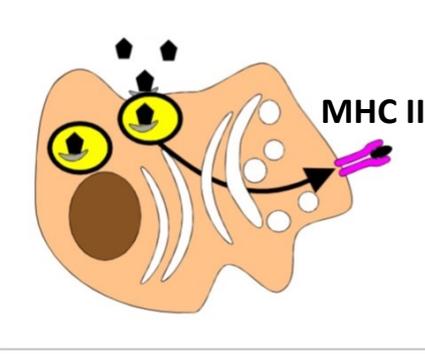
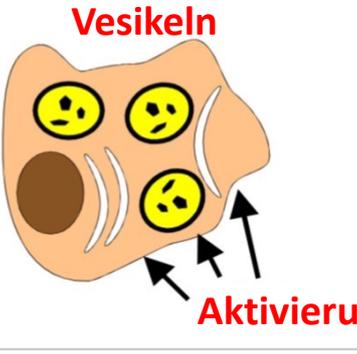
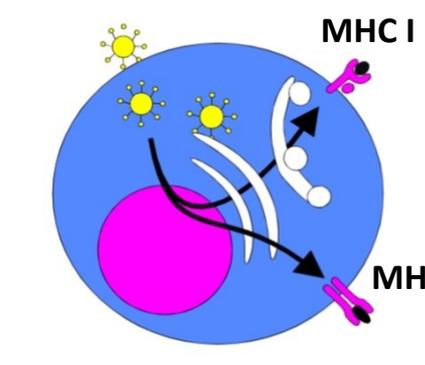
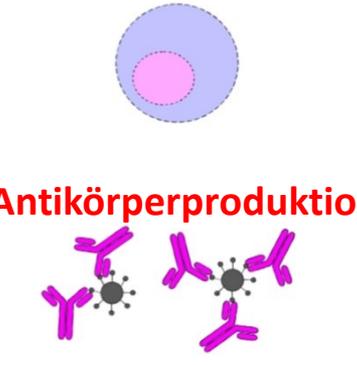
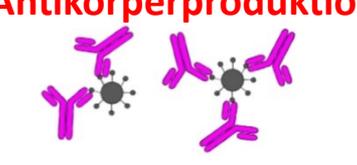
↓
Produktion von **IL-12**

↓
Antigenpräsentation für CD4+ T
Helferzellen

↓
Produktion von **IFN γ**

↓
Aktivierung der Makrophagen

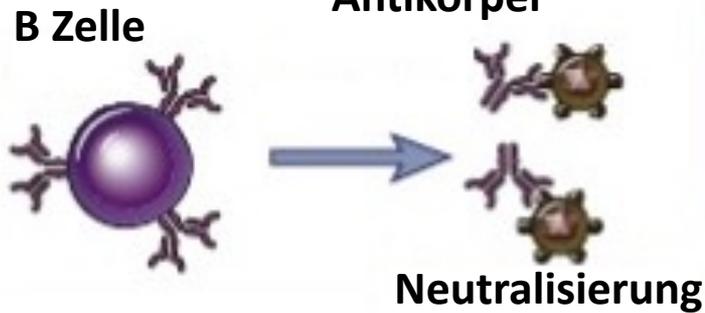
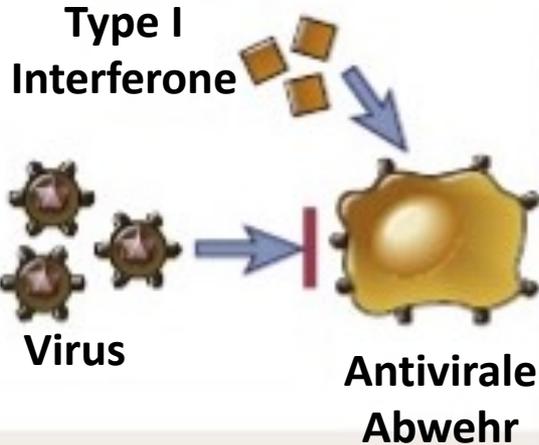
↓
Töten der infizierten Zelle durch
CTL und NK Zellen

Art des Pathogens	Antigenpräsentation und Verarbeitung	Antwort
<p>Extrazellulär</p> 	<p>Abbau: In sauren Vesikeln</p> <p>Peptidbindung: MHC II</p> <p>Präsentation: Für CD4+ T Zellen</p>	<p>Antikörperproduktion</p> 
<p>Intravesikulär</p> 	<p>Abbau: In sauren Vesikeln</p> <p>Peptidbindung: MHC II</p> <p>Präsentation : Für CD4+ T Zellen</p>	<p>Töten des Pathogens in Vesikeln</p>  <p>Aktivierung durch Th1 Zellen</p>
<p>Zytosolisch</p> 	<p>Abbau: Im Zytoplasma</p> <p>Peptidbindung : MHC I, MHC II</p> <p>Präsentation : Für CD8+ T Zellen, Für CD4+ T Zellen</p>	<p>Töten der infizierten Zelle</p>  <p>Antikörperproduktion</p> 

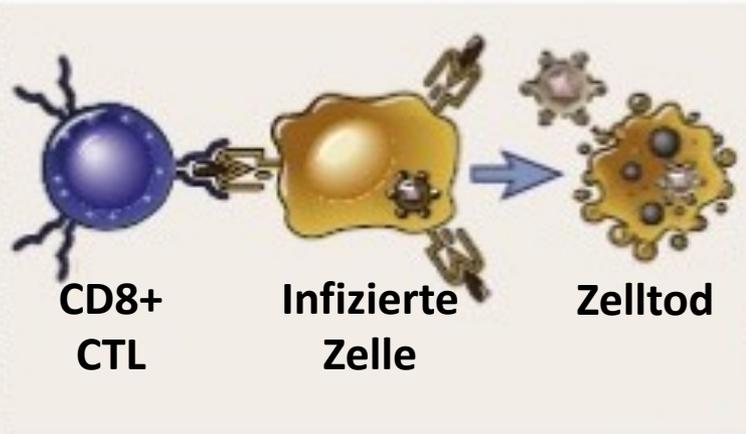
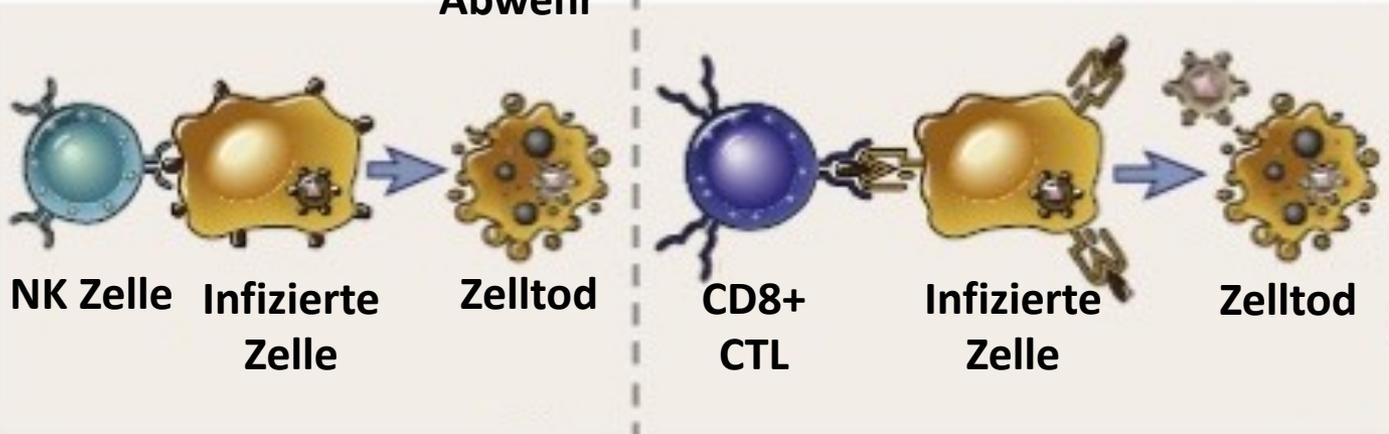
Immunantwort gegen Viren^[24, 25.]

ANGEBOREN

ADAPTIV



Verhindern der Infektion anderer Zellen

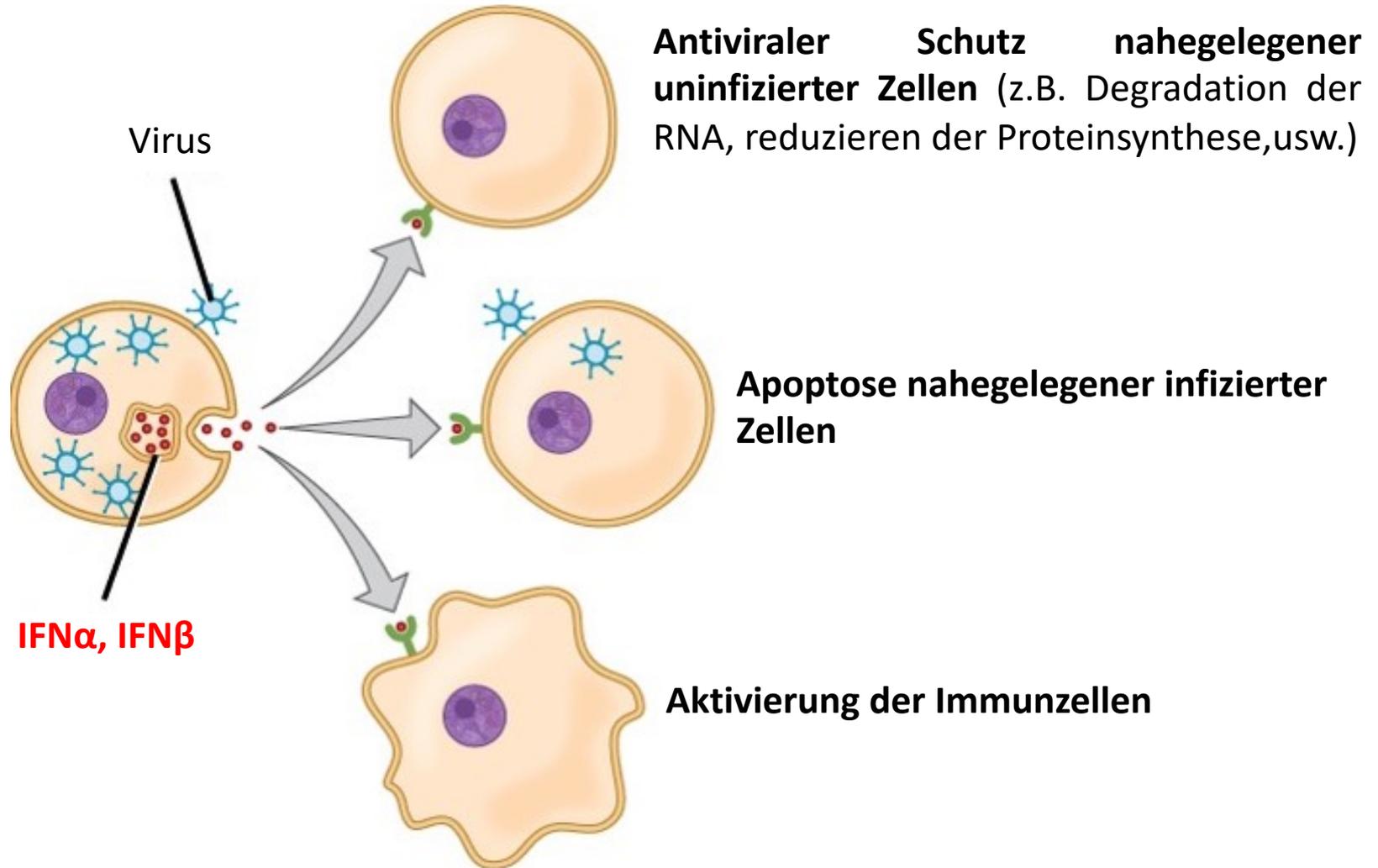


Tötet bereits infizierte Zellen

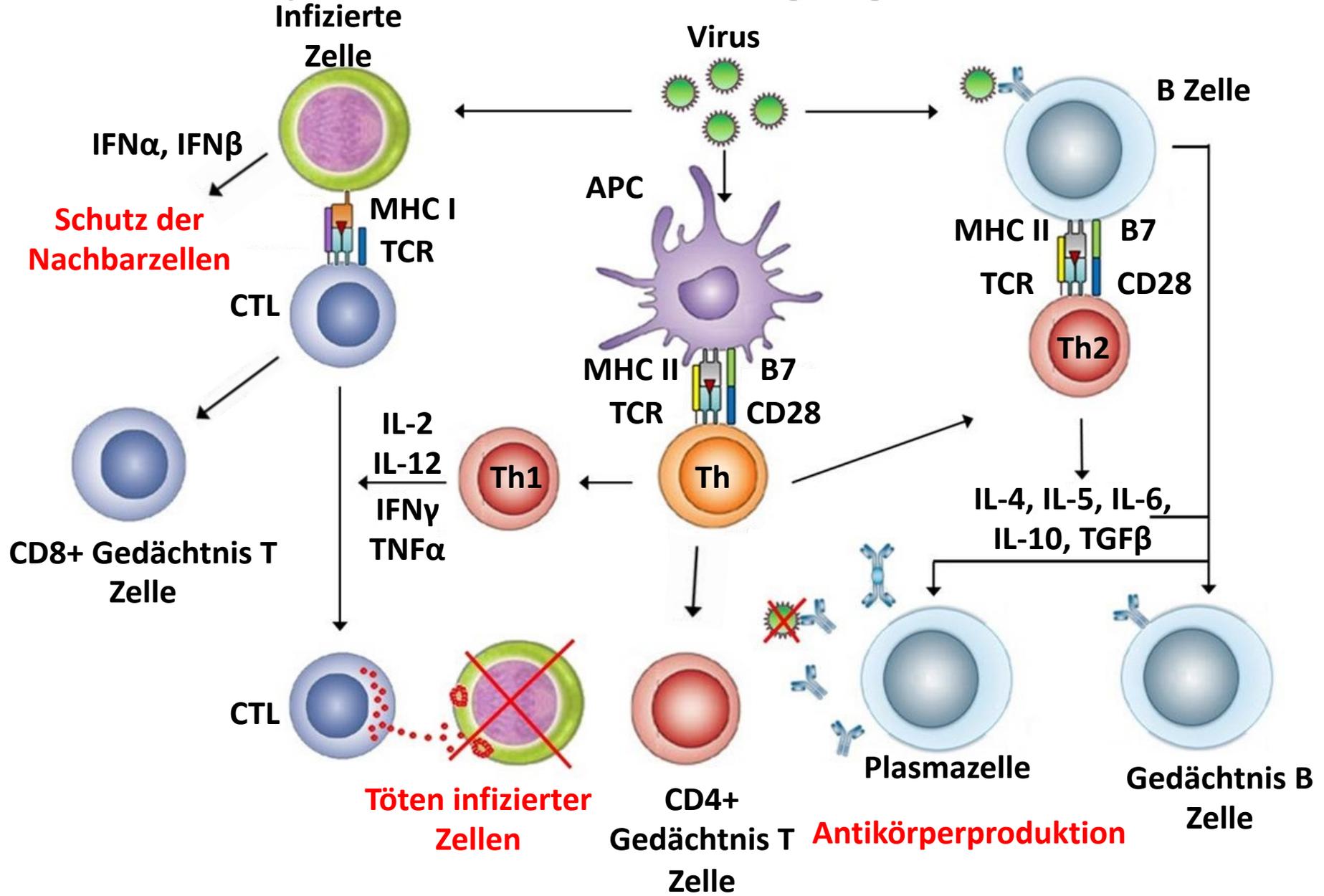
(fehlen von MHC I, virale Peptide auf der Oberfläche^[26.])

(virale Antigen durch MHC I präsentiert)

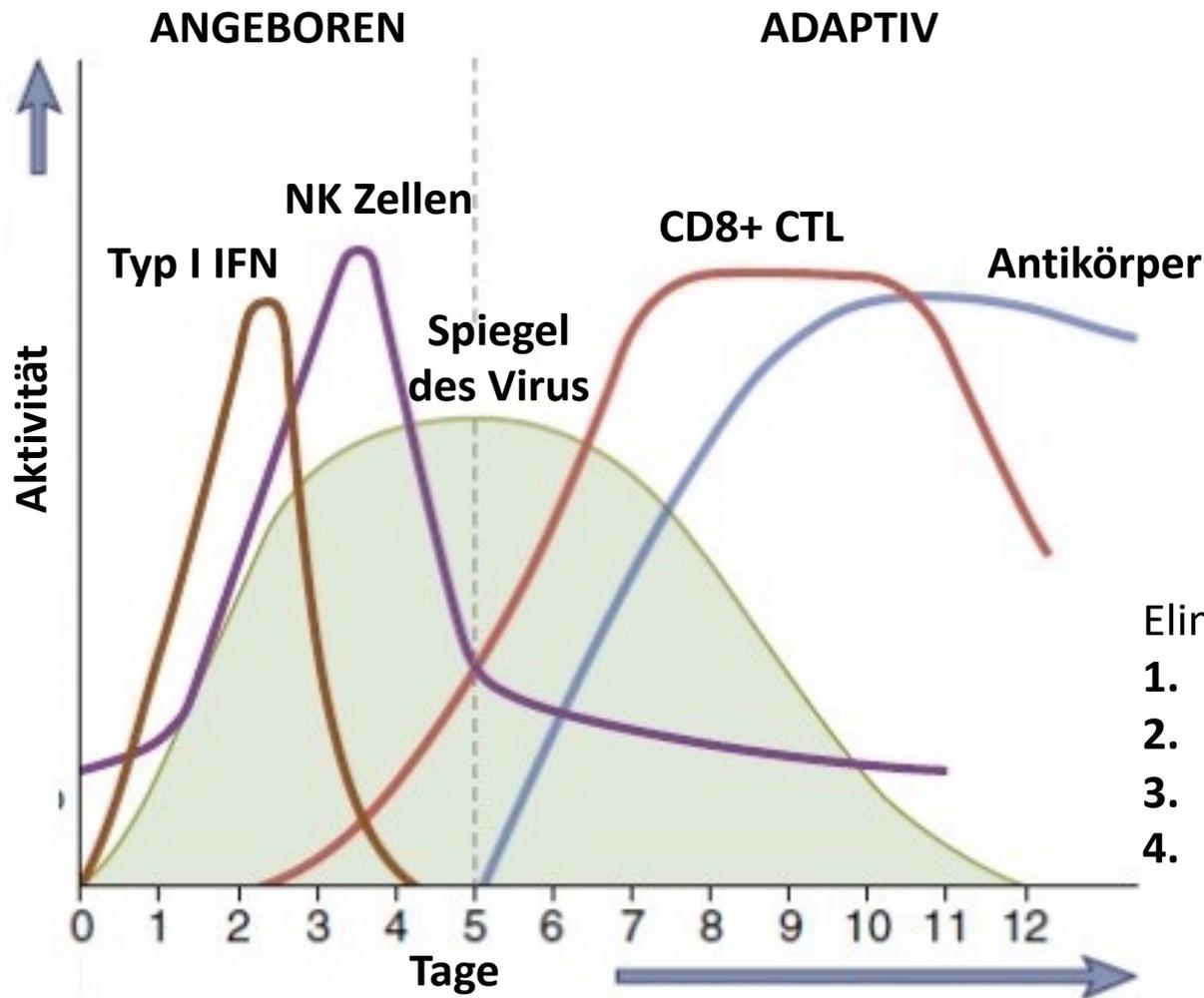
Typ I („natürliche“) Interferone^[27.]



Adaptive Antwort gegen Viren



Aktivierung der Immunantwort nach viraler Infektion



Elimination infizierter Zellen:

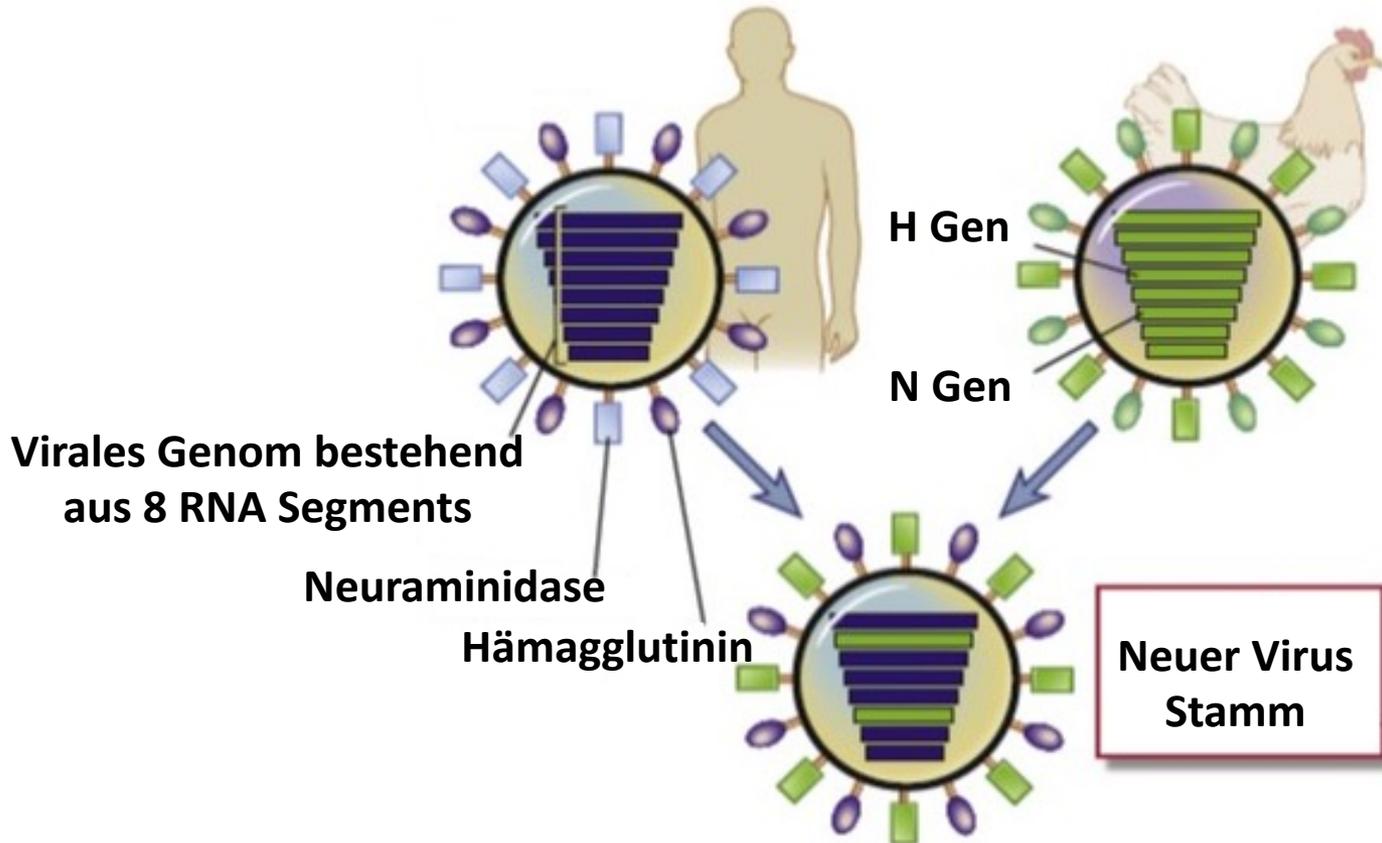
1. Komplement-medierte Lyse
2. CD8+ zytotoxische T Zellen
3. NK Zellen via KAR
4. ADCC

Probleme

- Viren haben mehrere Wege um der Immunantwort auszuweichen:
 - **Schnelle Mutationsrate** führt zum ständigen ändern der Antigene (Charakteristisch für **RNA Viren**, z.B. HIV^[28.], Influenza-^[29.] und Rhinoviren^[30.])
 - **Antigen shift** (z.B. Influenza)
 - Block der Antigenpräsentation (z.B. EBV^[31.])
 - Töten der adaptiven Immunzellen (z.B. HIV^[32.])
 - Expression viraler MHC I-artiger Moleküle auf infizierten Zellen (weicht der Eliminierung infizierter Zellen durch NK Zellen aus, z.B. CMV^[33.])
 - Verhindern der Erkennung durch PRRs (z.B. Ebola Viren^[34.])
 - Hemmung der Typ I Interferone (z.B. Ebola Viren^[34.])
 - Viele Viren vermeiden die menschliche Immunantwort indem sie in infizierten Zellen in einer **latenten Form** leben und sich nur bei bestimmten (zumeist unbekanntem) Auslösern reaktivieren. (z.B. Herpes Viren^[35.])
- Aufgrund der obigen Mechanismen können einige Viren **chronische Infektionen** verursachen die **für das gesamte Leben des Wirts persistieren** und wenn das Immunsystem aus irgendeinem Grund geschwächt wird **können sie sich reaktivieren.**^[35.]

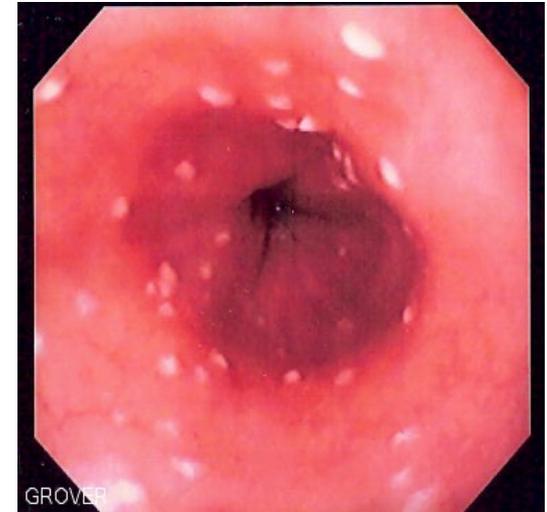
Phenomen des Antigen Shift

Humaner Influenzavirus Stamm Vogel Influenzavirus Stamm



Immunantwort gegen Fungi

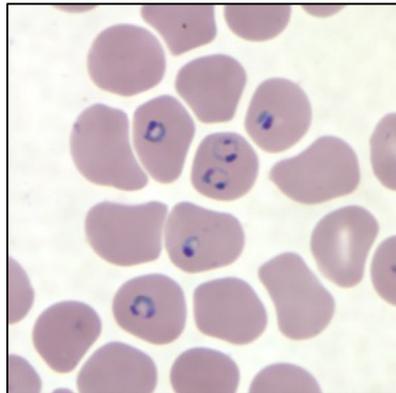
- **Viel weniger ist über** die Immunantwort gegen Fungi bekannt als über andere Pathogene.^[3.] (Sie sind hauptsächlich nur für Patienten mit **Immundefizienzen** relevant.)
- Einige Pathogene sind intra-, andere extrazellulär:
 - **EZ Fungi** → Triggern **humorale Immunantwort**
 - **IZ Fungi** → Trigger **zelluläre Immunantwort**
- Angeborene Erkennung: Zellen erkennen Pilz-PAMPs (z.B. β -Glukan, Chitin, Mannan) durch **PRRs** → **Phagozytose**, v.a. durch **Makrophagen** und **Neutrophiles** (Neutropenie kann zu schweren mykotischen Infektionen führen, mehr dazu später in den klinischen Fächern)
- Die Zellwand der Fungi kann das **Komplementsystem** aktivieren. ^[36.] (hauptsächlich durch den MBL Weg, mehr dazu in den Vorlesungen)



Opportunistische *Candida* Infektion des Ösophagus bei einem Patienten der Chemotherapie erhält. (Endoskopisches Bild)

Immunantwort gegen einzellige Parasiten

- **Eine der bedeutendsten Gruppen** der Pathogene. (198 Millionen Malariafälle weltweit allein in 2013 die in 584.000 Fällen tödlich geendet sind ^[37.])
- Sie haben meistens komplexe Lebenszyklen, verschiedene Mechanismen können gegen verschiedene Formen desselben Pathogens effektiv sein.
- **Intrazelluläre Protozoen** → **Zelluläre Immunität** (Phagozyten, NK Zellen, CD8+ T Zellen)
- **Extrazelluläre Protozoen** → **Humorale Immunität** (Komplement, Antikörper)
- Bei sowohl intra-, als auch extrazellulären Formen des Gleichen Erregers aktivieren sich beide. (z.B. *Plasmodium*)
- Einige IZ Parasiten können **auch in Makrophagen überleben** (z.B. *Leishmania*), was die Aktivierung der Makrophagen über die Produktion von **IFN γ** durch **Th1 Zellen** notwendig macht und zu einer **chronischen Antwort** führt die auch **Gewebe beschädigt**.^[38.] (Typ IV. Hypersensitivität)



Trophozoiten des *Plasmodium falciparum* in Erythrozyten eines Patienten mit Malaria.

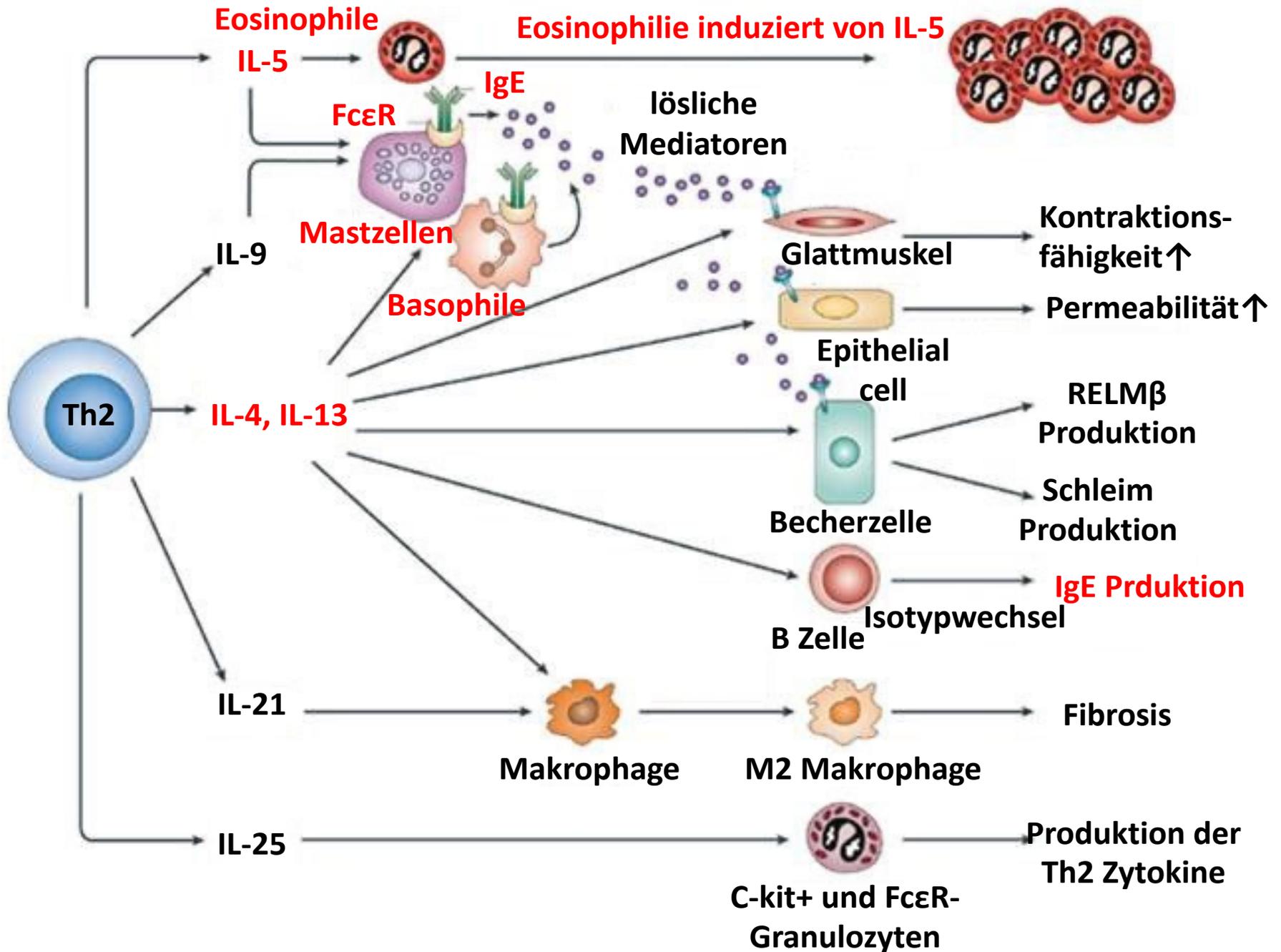
Immunantwort gegen multizelluläre Parasiten

- Haben ebenfalls komplexe Lebenszyklen.
- Die Zellen und Mechanismen die an der Abwehr teilnehmen unterscheiden sich von den zuvor genannten ^[39.]:
 - **Eosinophile Granulozyten** (Degranulation → 2. Praktikum)
 - **Mastzellen, basophile Granulozyten**
 - **IL-4, IL-5** und **IL-13** sind die dominanten Zytokine → **IgE Produktion, Eosinophilenzahl**↑
- Die Permeabilität und Kontraktionsfähigkeit der Därme spielen eine wichtige Rolle in der Abwehr gegen intestinale Würmer.
- Probleme:
 - Viele leben an Orten die **für das Immunsystem unzugänglich** sind. (z.B. intestinale Helminthen im Darmlumen)
 - **Ihr Integument schützt sie**, selbst vor großen Immunzellzahlen.

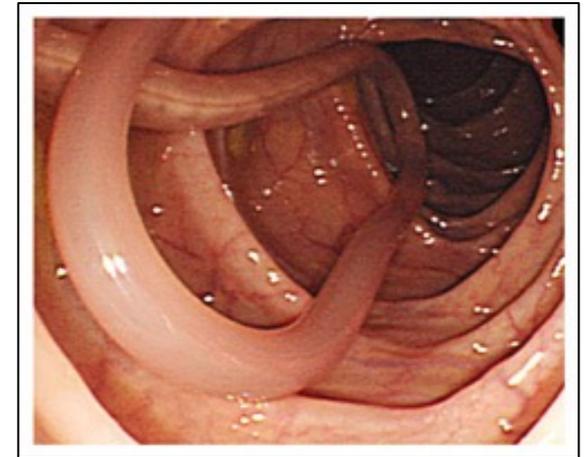


Sie verursachen meist **chronische Infektionen** und der Wirt kann sie ohne **medizinische Hilfe** nicht beseitigen.

Es sind geschätzt 1,2 MILLIARDEN Menschen mit *Ascaris* infiziert!^[40.]



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



Ascaris lumbricoides im menschlichen Darm. (Endoskopisches Bild)

Video: Humane eosinophile Granulozyten umgeben eine *C. elegans* Larve.

Quellen 1.

1. Human Microbiome Project Consortium: **A framework for human microbiome research.** *Nature.* 2012 Jun 13;486(7402):215-21. doi: 10.1038/nature11209.
2. Bianconi E¹, et al.: **An estimation of the number of cells in the human body.** *Ann Hum Biol.* 2013 Nov-Dec;40(6):463-71. doi: 10.3109/03014460.2013.807878. Epub 2013 Jul 5.
3. Romani L¹: **Immunity to fungal infections.** *Nat Rev Immunol.* 2011 Apr;11(4):275-88. doi: 10.1038/nri2939. Epub 2011 Mar 11.
4. Sokulska M¹, et al.: **Pneumocystis jirovecii--from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review.** *Parasitol Res.* 2015 Oct;114(10):3577-85. doi: 10.1007/s00436-015-4678-6. Epub 2015 Aug 19.
5. White NJ¹, et al.: **Malaria.** *Lancet.* 2014 Feb 22;383(9918):723-35. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60024-0. Epub 2013 Aug 15.
6. Kissinger P¹: **Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues.** *BMC Infect Dis.* 2015 Aug 5;15:307. doi: 10.1186/s12879-015-1055-0.
7. Montoya JG¹, Liesenfeld O: **Toxoplasmosis.** *Lancet.* 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
8. Aguzzi A¹, Nuvolone M, Zhu C: **The immunobiology of prion diseases.** *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):888-902. doi: 10.1038/nri3553. Epub 2013 Nov 5.
9. Poole DN¹, McClelland RS: **Global epidemiology of Trichomonas vaginalis.** *Sex Transm Infect.* 2013 Sep;89(6):418-22. doi: 10.1136/sextrans-2013-051075. Epub 2013 Jun 6.
10. Metzger WG¹, Mordmüller B²: **Loa loa--does it deserve to be neglected?** *Lancet Infect Dis.* 2014 Apr;14(4):353-7. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70263-9. Epub 2013 Dec 12.
11. Zeeuwen PL¹, et al.: **Microbiome and skin diseases.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Oct;13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb.
12. Mantis NJ¹, Rol N, Corthésy B: **Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut.** *Mucosal Immunol.* 2011 Nov;4(6):603-11. doi: 10.1038/mi.2011.41. Epub 2011 Oct 5.

Quellen 2.

13. Cunningham MW¹: **Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection.** *Int Rev Immunol.* 2014 Jul-Aug;33(4):314-29. doi: 10.3109/08830185.2014.917411. Epub 2014 Jun 3.
14. Yuki N¹, Odaka M: **Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barré syndrome.** *Curr Opin Neurol.* 2005 Oct;18(5):557-61.
15. Stach CS¹, Herrera A, Schlievert PM: **Staphylococcal superantigens interact with multiple host receptors to cause serious diseases.** *Immunol Res.* 2014 Aug;59(1-3):177-81. doi: 10.1007/s12026-014-8539-7.
16. Kulhankova K¹, King J, Salgado-Pabón W: **Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression.** *Immunol Res.* 2014 Aug;59(1-3):182-7. doi: 10.1007/s12026-014-8538-8.
17. Kaufmann SH¹: **Immunity to intracellular bacteria.** *Annu Rev Immunol.* 1993;11:129-63.
18. Weiss G¹, Schaible UE: **Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria.** *Immunol Rev.* 2015 Mar;264(1):182-203. doi: 10.1111/imr.12266.
19. Ernst RK¹, Guina T, Miller SI: **How intracellular bacteria survive: surface modifications that promote resistance to host innate immune responses.** *J Infect Dis.* 1999 Mar;179 Suppl 2:S326-30.
20. Freitag NE¹, Port GC, Miner MD: **Listeria monocytogenes - from saprophyte to intracellular pathogen.** *Nat Rev Microbiol.* 2009 Sep;7(9):623-8. doi: 10.1038/nrmicro2171. Epub 2009 Aug 3.
21. Chong A¹, Celli J: **The francisella intracellular life cycle: toward molecular mechanisms of intracellular survival and proliferation.** *Front Microbiol.* 2010 Dec 28;1:138. doi: 10.3389/fmicb.2010.00138. eCollection 2010.
22. Rohde K¹, Yates RM, Purdy GE, Russell DG: **Mycobacterium tuberculosis and the environment within the phagosome.** *Immunol Rev.* 2007 Oct;219:37-54.
23. Voth DE¹, Heinzen RA: **Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of Coxiella burnetii.** *Cell Microbiol.* 2007 Apr;9(4):829-40.

Quellen 3.

24. Takeuchi O¹, Akira S: **Innate immunity to virus infection.** *Immunol Rev.* 2009 Jan;227(1):75-86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x.
25. Aoshi T¹, et al.: **Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination.** *Curr Opin Virol.* 2011 Oct;1(4):226-32. doi: 10.1016/j.coviro.2011.07.002. Epub 2011 Jul 30.
26. Lanier LL¹: **Evolutionary struggles between NK cells and viruses.** *Nat Rev Immunol.* 2008 Apr;8(4):259-68. doi: 10.1038/nri2276. Epub 2008 Mar 14.
27. McNab F¹, et al.: **Type I interferons in infectious disease.** *Nat Rev Immunol.* 2015 Feb;15(2):87-103. doi: 10.1038/nri3787.
28. Alter G¹, Ackerman ME²: **An antibody tag-team: driving neutralization through escape.** *Trends Immunol.* 2014 Sep;35(9):403-5. doi: 10.1016/j.it.2014.07.009. Epub 2014 Aug 15.
29. van de Sandt CE¹, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF: **Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses.** *Viruses.* 2012 Sep;4(9):1438-76. doi: 10.3390/v4091438. Epub 2012 Sep 3.
30. Kirchberger S¹, Majdic O, Stockl J: **Modulation of the immune system by human rhinoviruses.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;142(1):1-10. Epub 2006 Sep 29.
31. Hu Z¹, Usherwood EJ: **Immune escape of γ -herpesviruses from adaptive immunity.** *Rev Med Virol.* 2014 Nov;24(6):365-78. doi: 10.1002/rmv.1791. Epub 2014 Apr 15.
32. Douek DC¹, et al.: **HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells.** *Nature.* 2002 May 2;417(6884):95-8.
33. Pyzik M¹, et al.: **Viral MHC class I-like molecule allows evasion of NK cell effector responses in vivo.** *J Immunol.* 2014 Dec 15;193(12):6061-9. doi: 10.4049/jimmunol.1401386. Epub 2014 Nov 12. [Erratum in: *J Immunol.* 2015 Jun 15;194(12):6192.]
34. Misasi J¹, Sullivan NJ²: **Camouflage and misdirection: the full-on assault of ebola virus disease.** *Cell.* 2014 Oct 23;159(3):477-86. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.006. Epub 2014 Oct 16.

Quellen 4.

35. Sinclair JH¹, Reeves MB: **Human cytomegalovirus manipulation of latently infected cells.** *Viruses*. 2013 Nov 21;5(11):2803-24. doi: 10.3390/v5112803.
36. Speth C¹, et al.: **Complement and fungal pathogens: an update.** *Mycoses*. 2008 Nov;51(6):477-96. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01597.x. Epub 2008 Aug 13.
37. WHO: **Fact sheet on the World Malaria Report 2014**
(http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2014/en/)
38. Arango Duque G¹, Descoteaux A²: **Leishmania survival in the macrophage: where the ends justify the means.** *Curr Opin Microbiol*. 2015 Aug;26:32-40. doi: 10.1016/j.mib.2015.04.007. Epub 2015 May 17.
39. Anthony RM¹, et al.: **Protective immune mechanisms in helminth infection.** *Nat Rev Immunol*. 2007 Dec;7(12):975-87.
40. Dold C¹, Holland CV: **Ascaris and ascariasis.** *Microbes Infect*. 2011 Jul;13(7):632-7. doi: 10.1016/j.micinf.2010.09.012. Epub 2010 Oct 8.