



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



2. Praktikum: Zellen des Immunsystems 1. (Myeloid Zellen), CD Marker

Grundlagen der Immunologie

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

- Das Immunsystem ist eine komplex strukturelle- und funktionelle **Netzwerk**, das besteht aus Moleküle, Zellen, Gewebe und Organe.
- Das Immunsystem ist **dynamisch**:
 - Zellteilung und -Tod,
 - Veränderungen durch Aktivierung und Differenzierung,
 - Kontinuierliche Rezirkulation von Zellen
- Die Hauptfunktion des Immunsystems ist die **ERKENNUNG** von verschiedenen Moleküle und die Unterscheidung zwischen selbst (körpereigene) und nicht selbst (körperfremde) Strukturen auf welchen Grund entwickelt eine eliminierende- oder Toleranz-Typ Immunantwort.

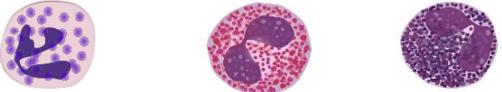
Die funktionelle Teile des Immunsystems:

- **Angeborene** Immunsystem erkennt Pathogen-Assoziierte-Molekulare Muster (PAMP) mit Mustererkennungsrezeptoren (PRR) und reagiert schnell (nach Minuten-Stunden).
- **Erworbene** Immunsystem erkennt Antigene (Epitope) mit hoche spezifizität mit Lymphoztenrezeptoren (BcR und TcR) und Antikörper aber seine Aktivierung is langsam (Tage-Woche). Immunologisches Gedächtniss entwickelt.
- **Natürliche** Immunsystem ist eine Übergang zwischen den angeborenen und adaptiven Systemen.

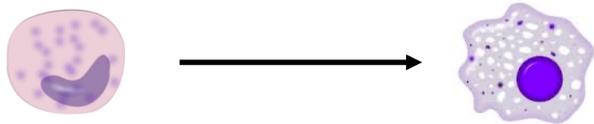
In höheren Organismen (wie z.B. der Mensch) wirken die oben genannten Systeme in einer engen Zusammenarbeit und Ergänzung zusammen.

Zellen des angeborenen- und erworbenen Immunsystems

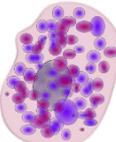
Angeboren:

1. Granulozyten: 
Neutrophile, Eosinophile, Basophile

2. Monozyten (Blut), Makrophagen (Gewebe)

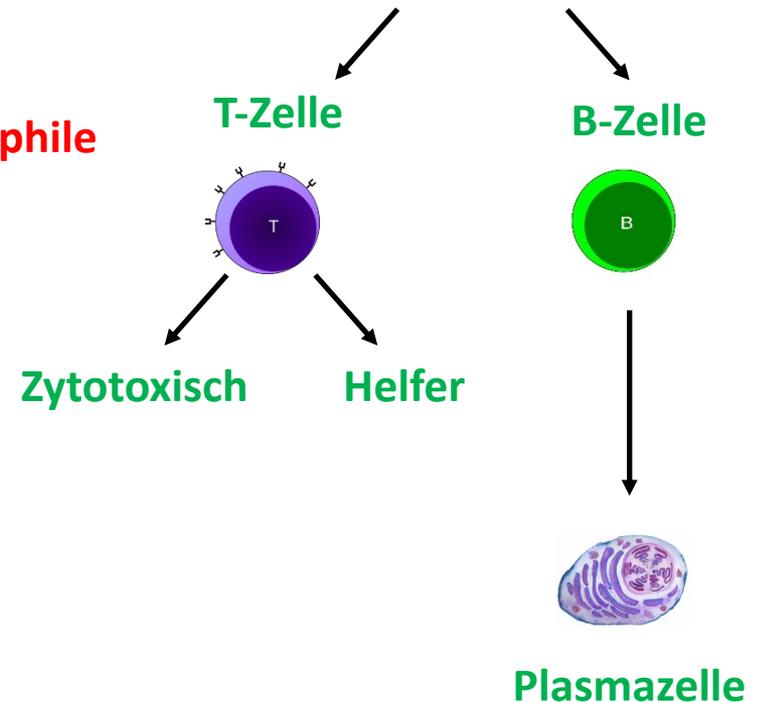


3. Dendritische Zelle (DC),
Follikuläre Dendritische Zelle (FDC) 

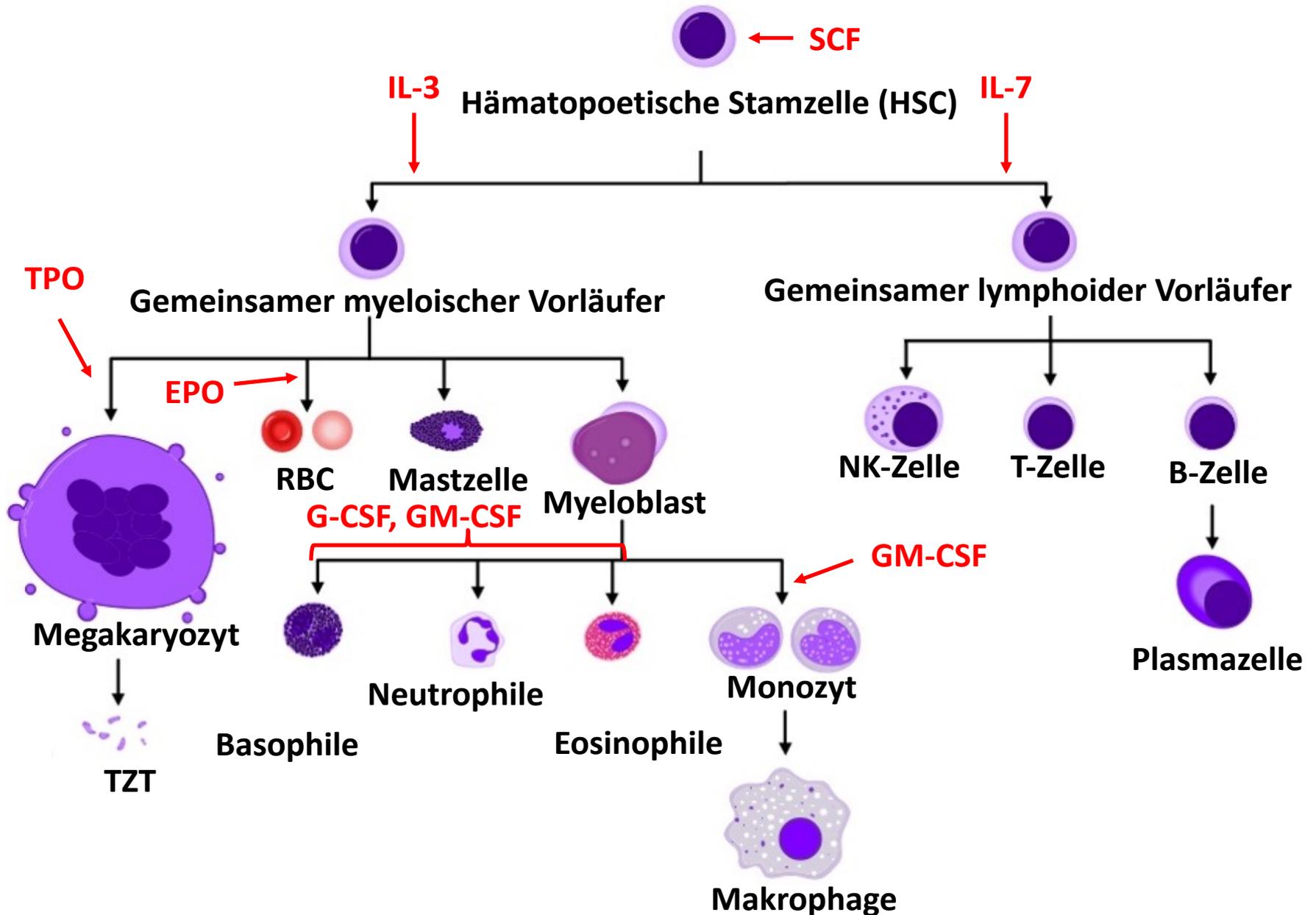
4. Mastzelle 

5. NK-Zelle (natural killer) 

Adaptiv:



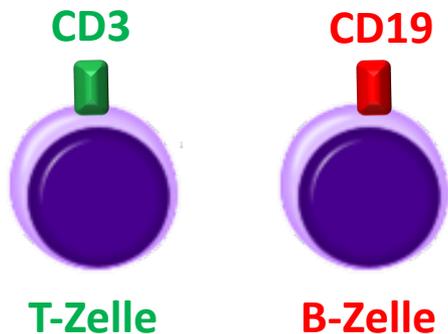
Hämatopoese



CD-Marker

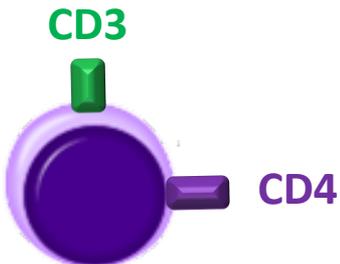


Bestimmte Zellen (z.B. Lymphozyten) können nicht immer aufgrund ihrer Morphologie unterschieden werden.



Verschiedene Zellen können mit Hilfe von Molekülen, die sie auf der Zelloberfläche oder im Zytoplasma exprimieren, identifiziert und unterschieden werden.

IMMUNPHÄNOTYP: Das charakteristische molekulare Muster eines Zelltyps wird durch die Benutzung von Antikörpern bestimmt.



Solche Oberflächenmoleküle erhielten eine standardisierte Nomenklatur:

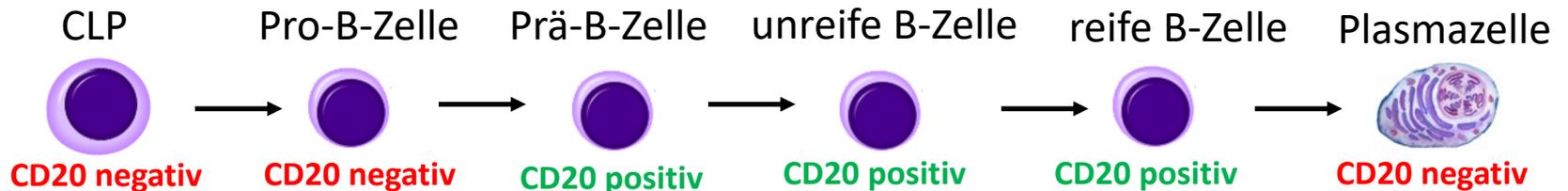
CD = **Cluster of differentiation**, Benutzung: CD + Nummer, z.B.: CD1, CD2, CD3, CD4, etc...

Die Struktur und Funktion der CD-Marker variiert.

Beispiel für den Immunphänotyp:
CD3+/CD4+/CD8- → Helfer-T-Zelle

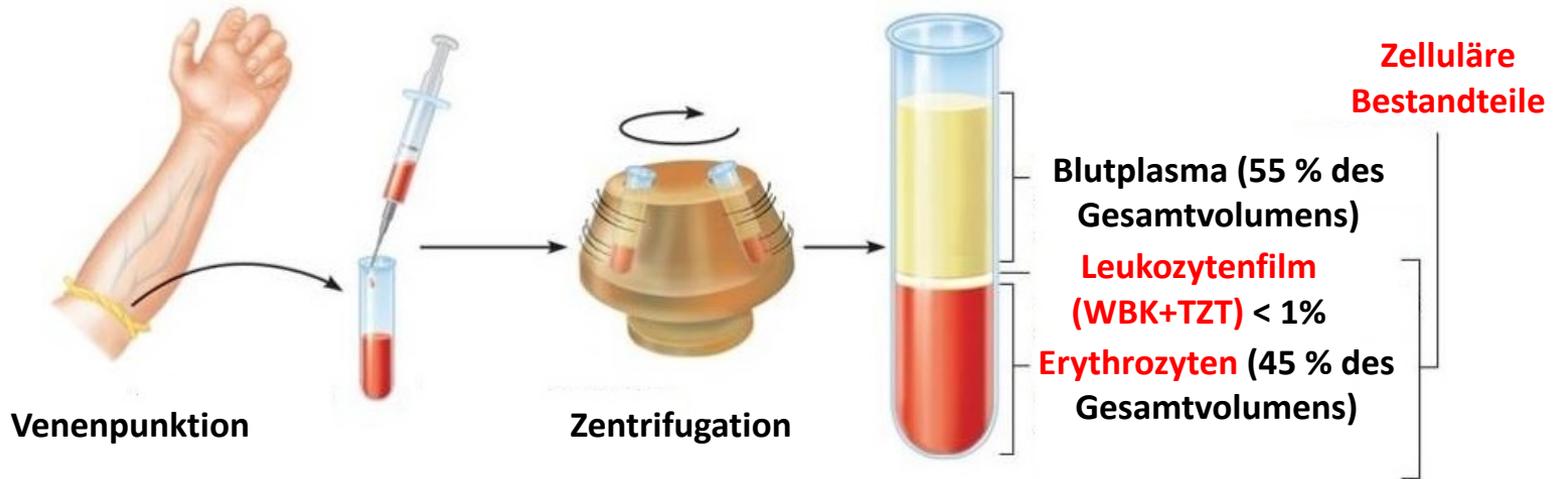
Arten von CD Markern

- **Abstammungsmarker (lineage):** Moleküle, die exklusiv auf Zellen einer bestimmten Abstammung exprimiert werden
 - Z.B.: CD3 → auf allen T-Zellen CD19 → auf allen B-Zellen
- **Reifungsmarker:** Der Immunphänotyp kann in verschiedenen Reifungsstadien unterschiedlich sein. Bestimmte Moleküle werden, unter anderem, nur auf unreifen Zellen, andere auf reifen Zellen und wieder andere nur auf voll funktionsfähigen Zellen exprimiert.
 - z.B.: CD20 (Ist gleichzeitig ein Abstammungsmarker der B Zellen, da es auf keinen anderen Zellen gefunden werden kann)



- **Aktivierungsmarker:** Moleküle die von aktivierten Zellen exprimiert werden, während sie bei ruhenden Zellen entweder vollständig fehlen oder in geringerem Maße exprimiert werden, z.B.:
 - CD25 (Die Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors, IL-2R α , mehr dazu später)
 - CD80 und CD86 (B7-1 und B7-2, sogenannte Kostimulator-moleküle die von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden, mehr dazu später)

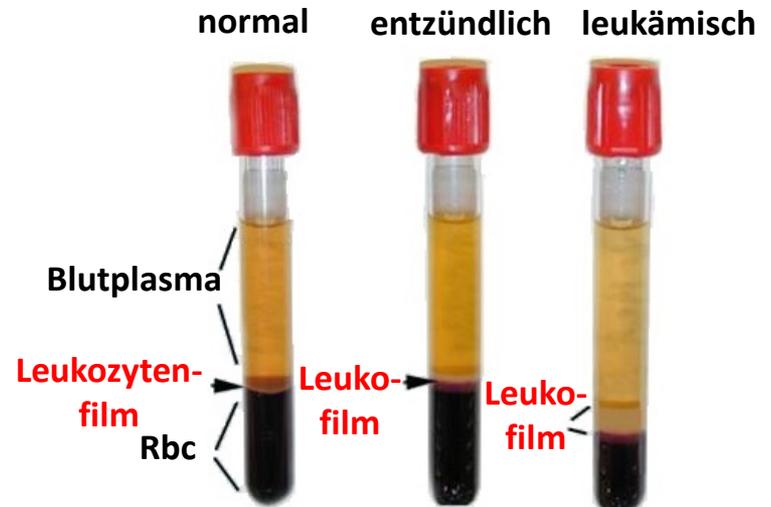
Komponenten des peripheren Blutes



Blutplasma: Überstand des antikoagulierten Blutes
Blutserum: Überstand des koagulierten Blutes



Sie sind für verschiedene Labortests von Nutzen, z.B. Koagulationstests können nicht mit Serum durchgeführt werden

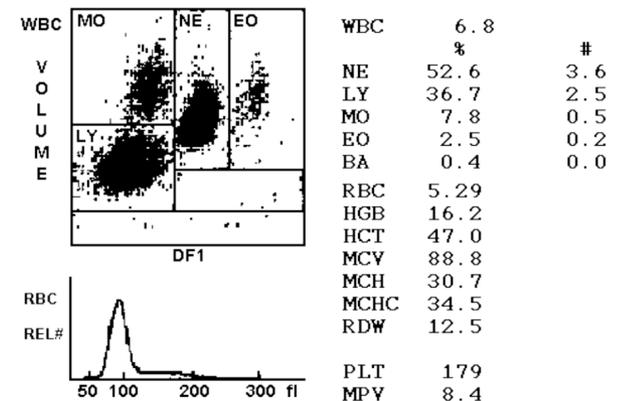


Zelluläre Bestandteile des Blutes

Blutzellzählungen im Labor werden automatisch mithilfe von hämatologischen Analysegeräten auf der Basis der **Durchflusszytometrie** durchgeführt. (siehe später)

Qualitatives Blutbild

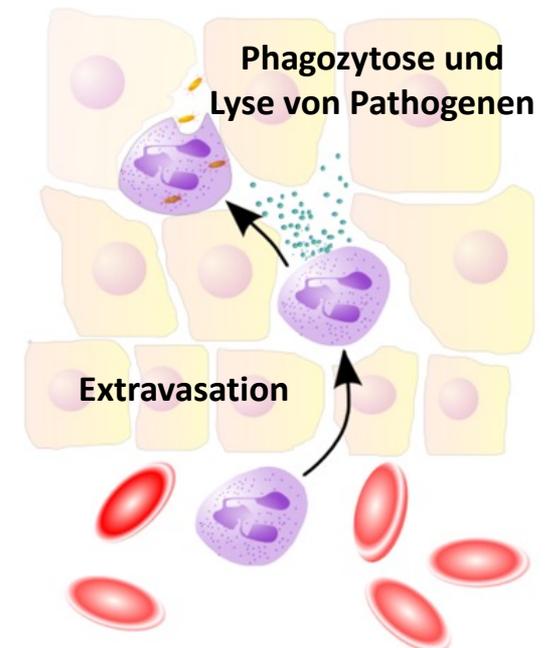
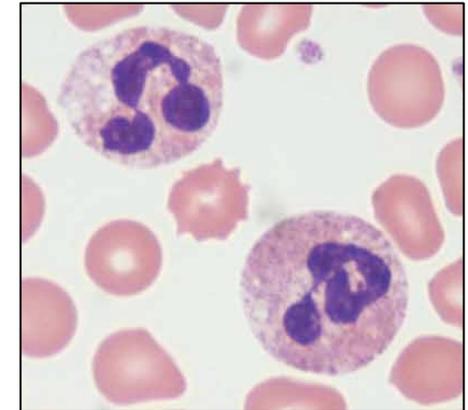
Zelltypen	absolute Zahl (Zellen/ μ l)	Prozent (%)
Leukozyten	4500-10.000	
Neutrophile	2200-6300	55-70
Stabkernige	120-450	3-5
Segmentierte	2000-6300	50-70
Eosinophile	80-360	2-4
Basophile	< 90	0-1
Monozyten	80-540	2-6
Lymphozyten	1000-3600	25-40



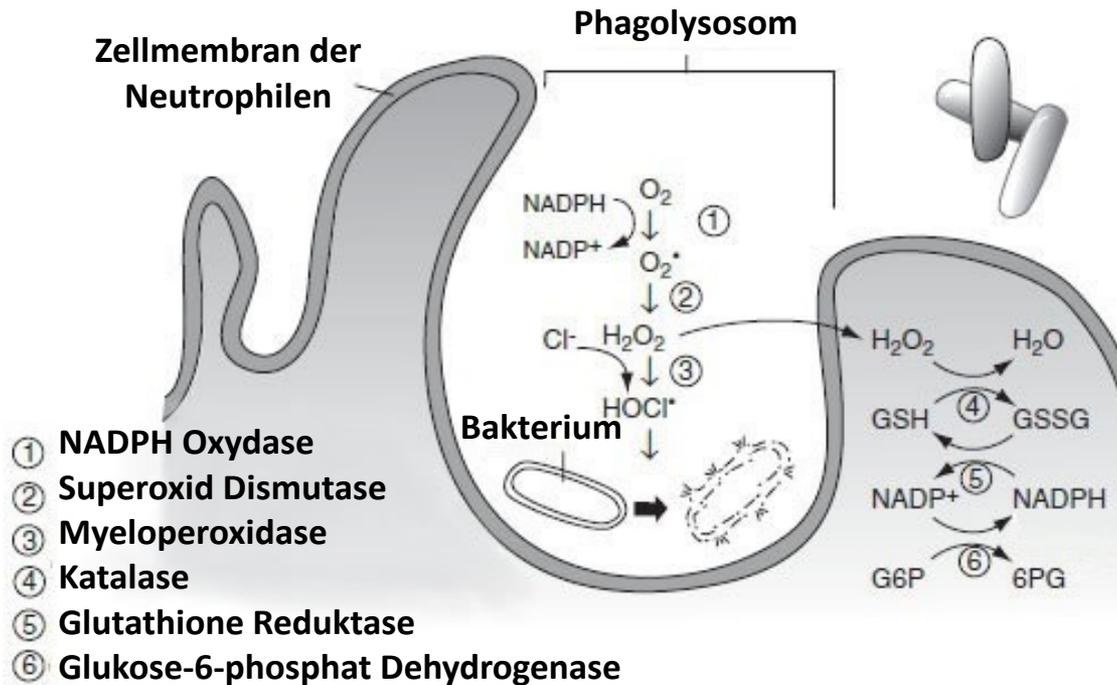
Neutrophile Granulozyten

Leukozyten %	55-70
Hauptfunktion:	Elimination des Pathogens, Entfernung von Gewebetrümmern
Erkennung durch:	PRR (Mustererkennung), Fc-Rezeptor , Komplementrezeptor
Inhalt der Granulen:	Verdauungsenzyme
Elimination des Pathogens:	Phagozytose, oxidativer Burst, Degranulation
produzierte Mediatoren:	inflammatorische Zytokine
Fc-Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Rolle bei Krankheiten:	Entzündungsreaktion

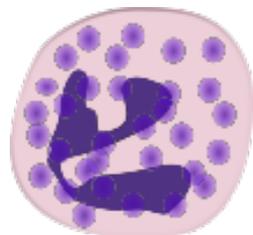
Rot: Nur möglich nach Aktivierung der adaptiven Immunität!



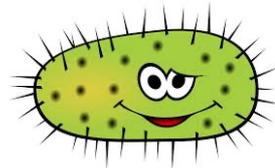
Oxidativer Burst



1. Phagozytose (Phagosom)
 - ↓
2. Phagosom + Lysosom enthält Enzyme und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) → **Phagolysosom**
 - ↓
3. Die Enzyme und die ROS töten den Erreger ab



Neutrophil

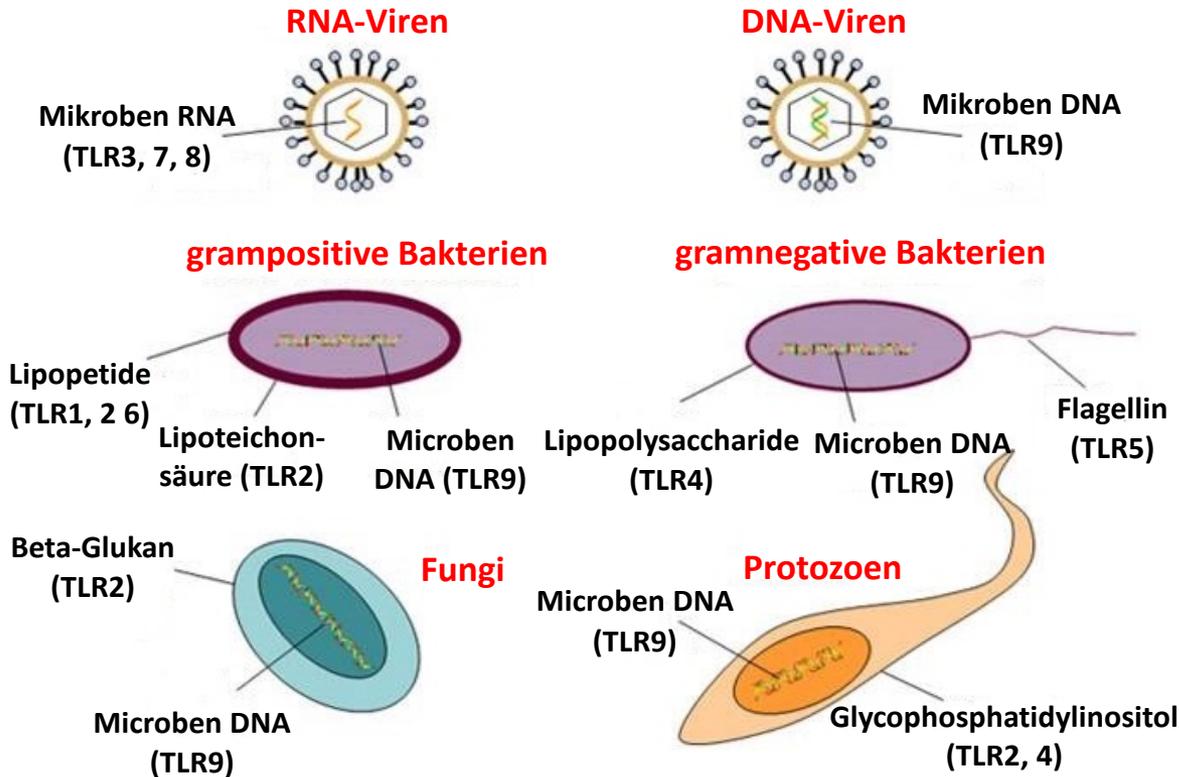


pathogenes
Bakterium



Mustererkennung

- **PAMP** (pathogenassoziertes molekulares Muster (Pattern)): Moleküle die häufig auf Erregern gefunden werden und vom angeborenen Immunsystem erkannt werden können.



Beispiele für PAMPs:

- **LPS (Lipopolysaccharide)**
- Beta-glukan
- dsRNA (doppelsträngige RNA)
- CpG-DNA (mikrobielle DNA)
- Flagellin

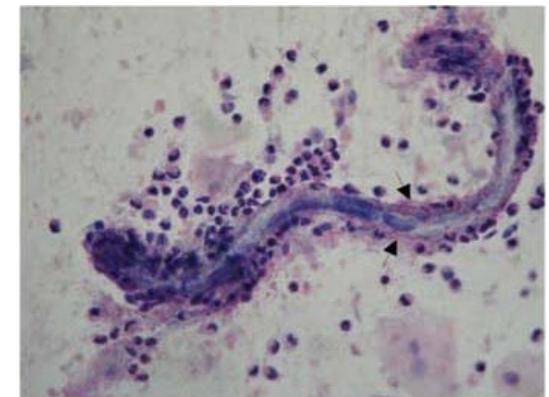
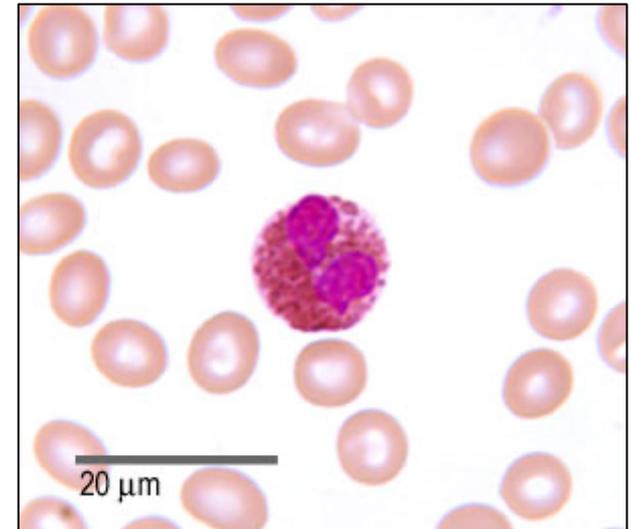
Beispiele für PRRs:

- **LPS-Rezeptor (CD14)**
 - **Mannose-Rezeptor**
 - **Glukan-Rezeptor**
 - **Toll-like-Rezeptoren (TLR)**
 - **Scavenger-Rezeptoren**
- } C-лектin-R

- **PRR** (Pattern recognition Receptor = Musterkennungsrezeptor): Die Gene rearrangieren sich nicht; all unsere angeborenen Immunzellen exprimieren genau die gleichen PRRs während des ganzen Lebens.
- Einige Rezeptoren können auf der **Zelloberfläche**, andere **intrazellulär** gefunden werden

Eosinophile Granulozyten

Leukozyten %	2-4
Hauptfunktion:	Schutz vor multizellulären Parasiten
Erkennung:	PRR, Fc-Rezeptor
Inhalt der Granulen	toxische Proteine, Enzyme
Elimination des Erregers:	Degranulation
produzierte Mediatoren:	Prostaglandine, Leukotriene, inflammatorische Zytokine
Fc-Rezeptor:	FcεR (bindet IgE)
Rolle in Krankheiten:	allergische Reaktionen

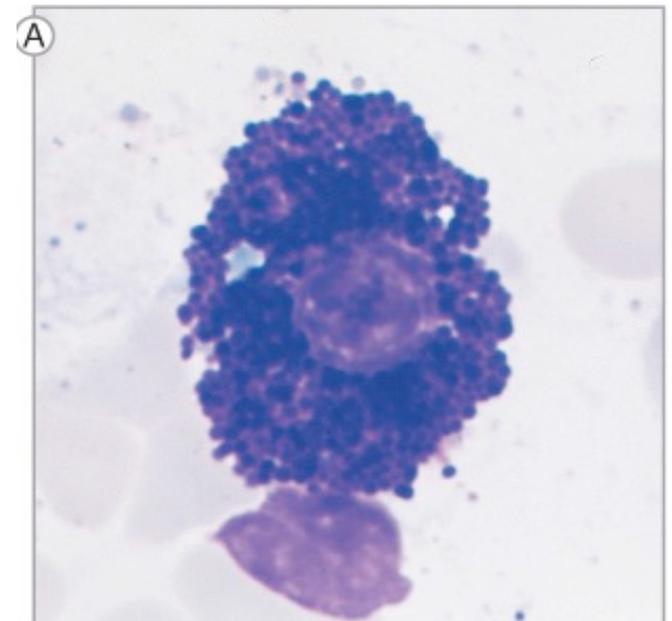
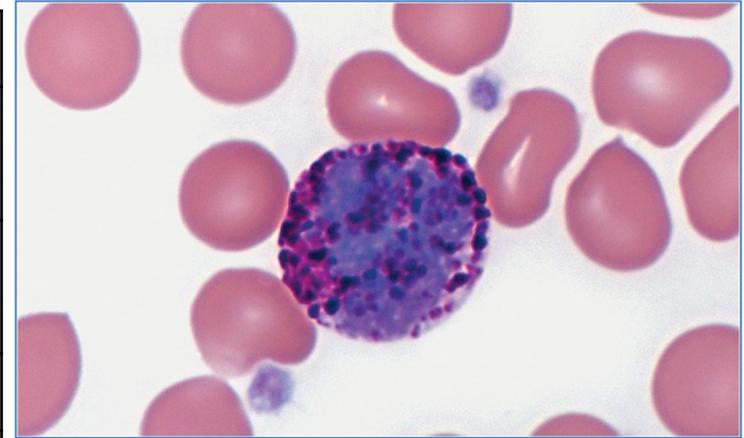


Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich!

Eosinophile umzingeln eine *Strongyloides stercoralis* Larve. (Sputum eines Patienten mit parasitischer Pneumonie)

Basophile Granulozyten

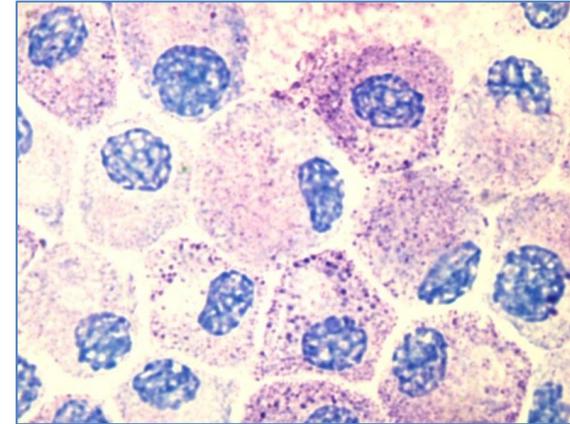
Leukozyten %	0-1
Hauptfunktion:	Schutz vor multizellulären Parasiten
Erkennung:	PRR, Fc Rezeptor
Inhalt der Granulen:	Histamin, Heparin
Elimination des Erregers:	Degranulation
produzierte Mediatoren:	Zytokine (z.B. IL-4), Leukotrienen
Fc-Rezeptor:	FcεR (bindet IgE)
Rolle in Krankheiten:	allergische Reaktionen



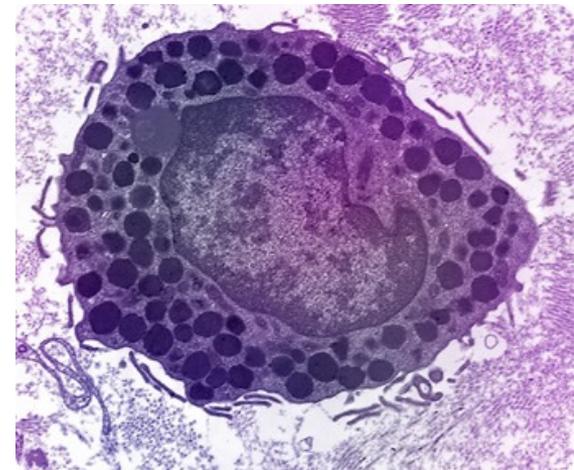
Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich!

Mastzellen (Mastozyten)

auffindbar im:	Gewebe
Hauptfunktion:	Schutz vor multizellularen Parasiten
Erkennung:	PRR, Fc-Rezeptor
Inhalt der Granulen:	Histamin, Heparin, Enzyme
Elimination des Erregers:	Degranulation
produzierte Mediatoren:	Zytokine, Leukotrienen
Fc-Rezeptor:	FcεR (bindet IgE)
Rolle in Krankheiten:	allergische Reaktionen



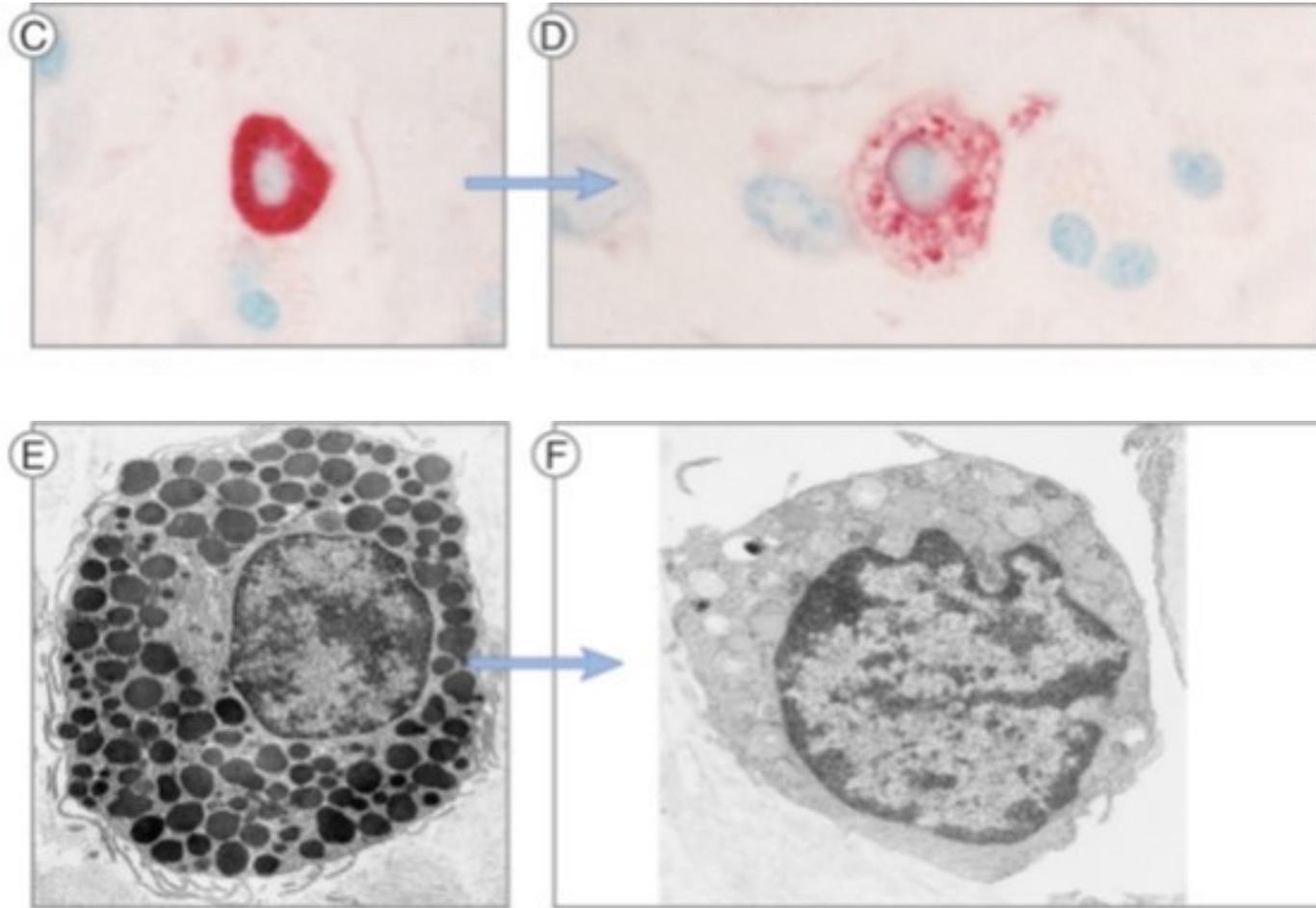
Mastzellkultur
(Toluidinblau-Färbung)



Mastzelle (Elektronenmikroskopie)

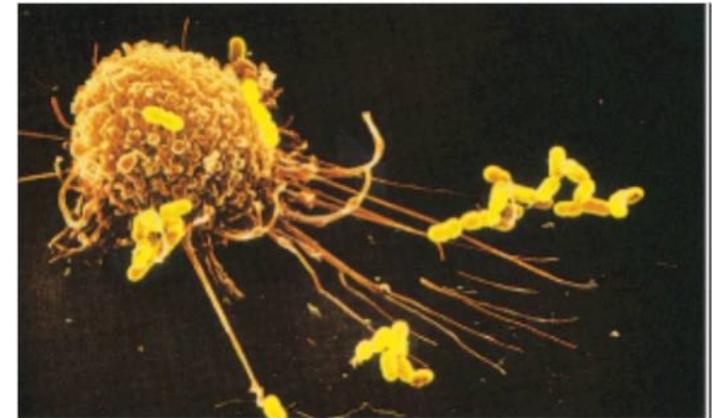
Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich!

Schnelle Degranulation einer Mastzelle

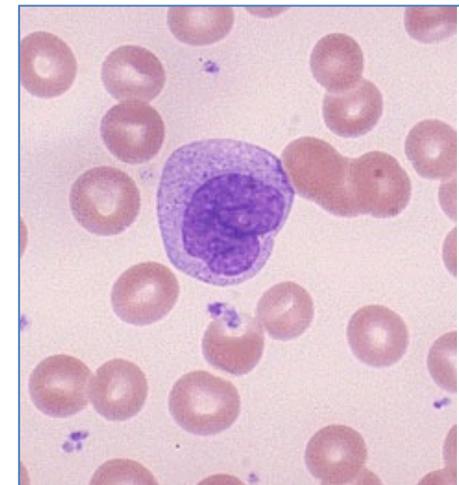


Monozyten, Makrophagen

Leukozyten %:	2-8
Hauptfunktionen:	Phagozytose, Antigenpräsentation, Zytokinproduktion,
Ort der Antigenpräsentation:	lokal, im Gewebe
Erkennung:	PRR, Fc-Rezeptor , Komplementrezeptor
Elimination des Erregers:	Phagozytose, oxidativer Burst
produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Rolle in Krankheiten:	Typ IV. Hypersensibilität



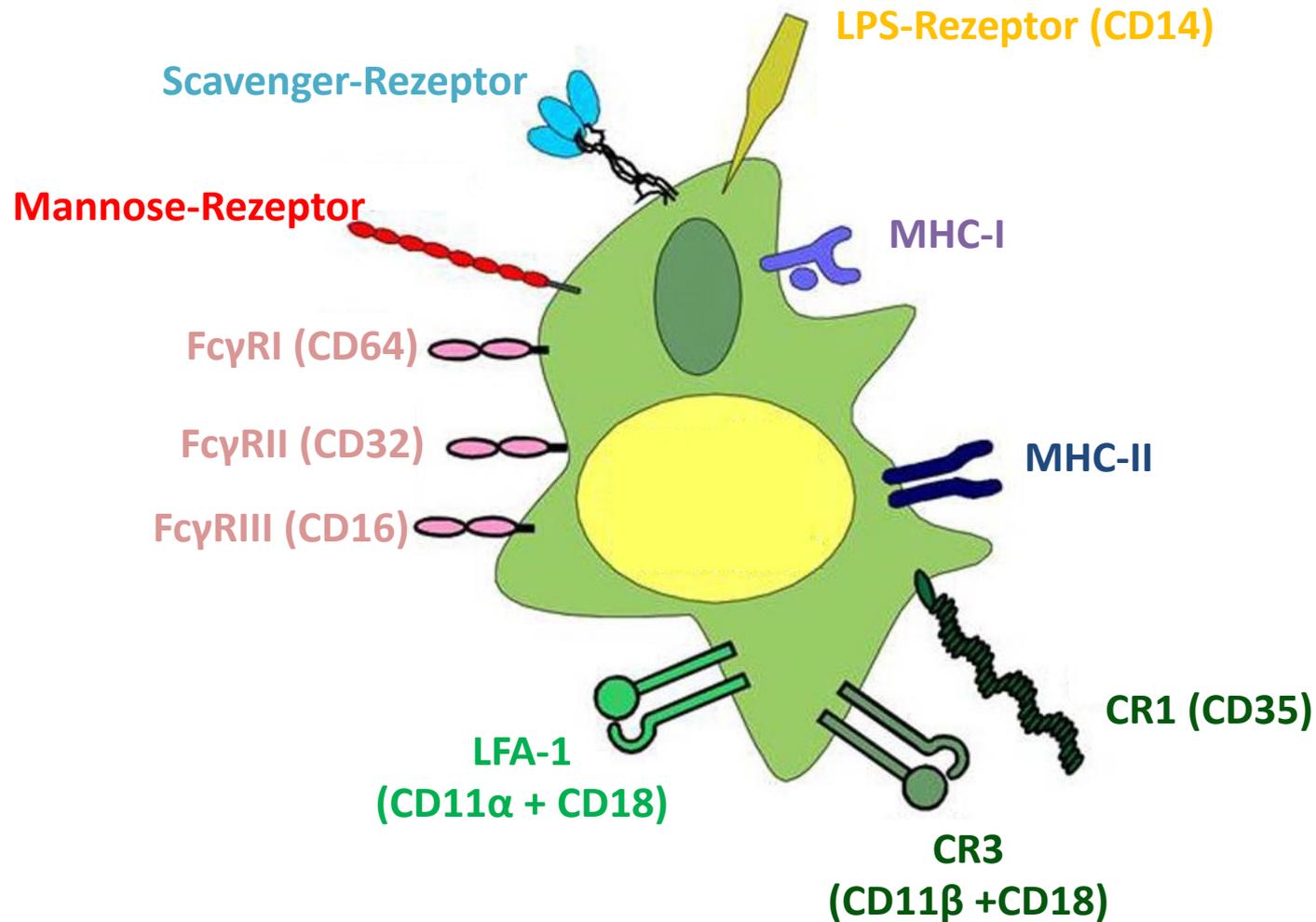
Eine Makrophage phagozytiert ein Bakterium (SEM-Bild)



Monozyt im Blutausstrich

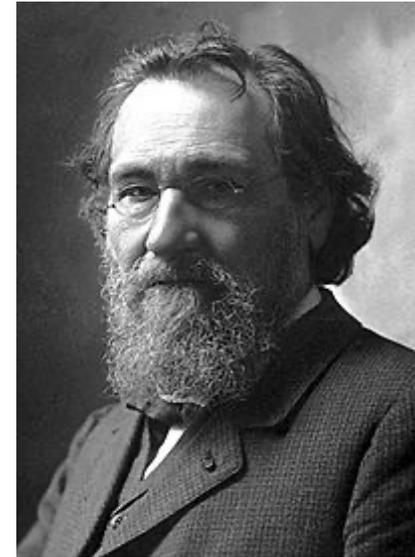
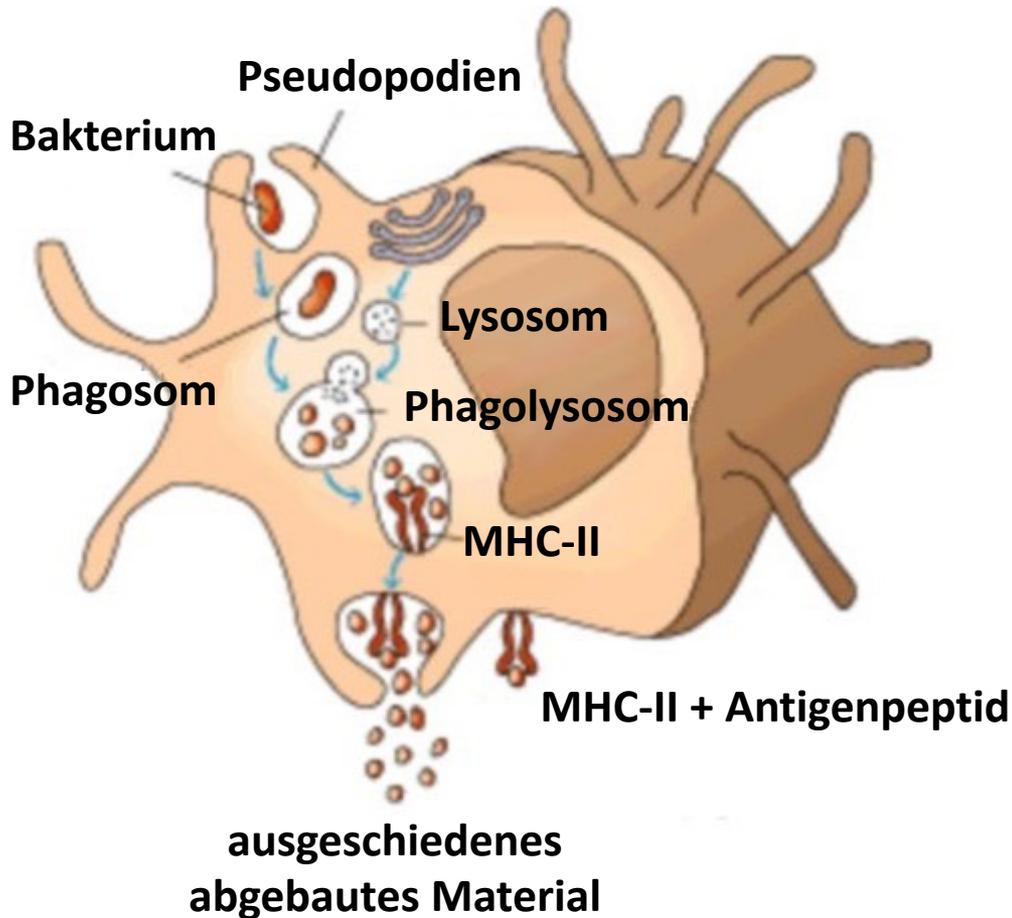
Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich!

Oberflächenmoleküle von Makrophagen



Phagozytose

Phagozytose und Antigenpräsentation durch Makrophagen

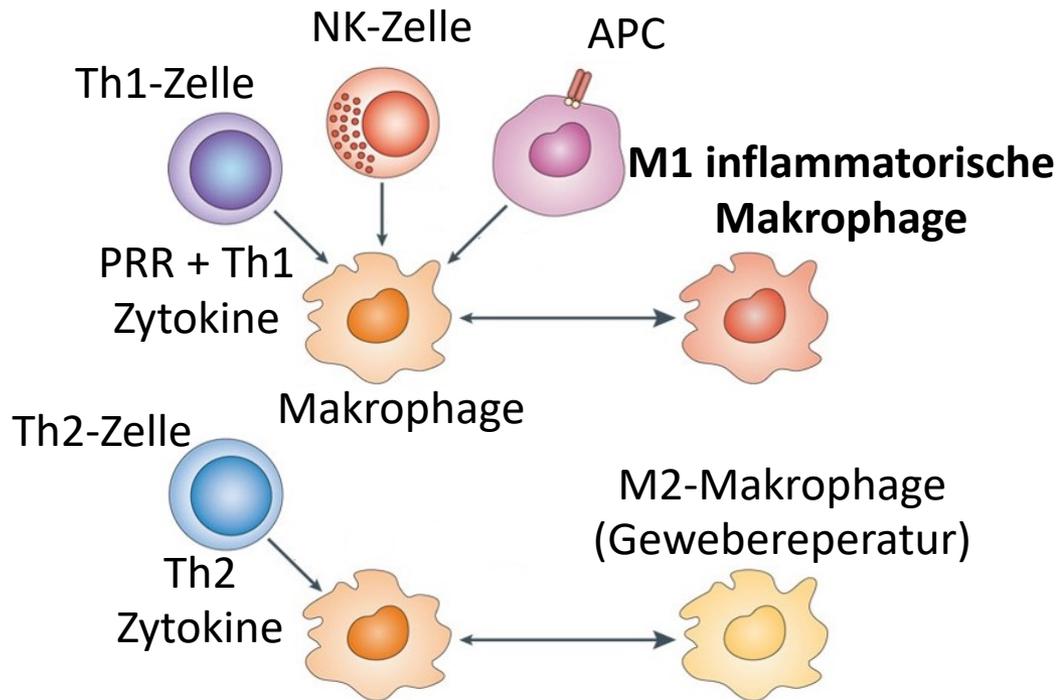


Ilya Ilyich Mechnikov, der die Makrophagen und das Phänomen der Phagozytose entdeckte.



Erhielt 1908 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin zusammen mit Paul Ehrlich als "Anerkennung ihrer Arbeit über Immunität".

Aktivierung von Makrophagen

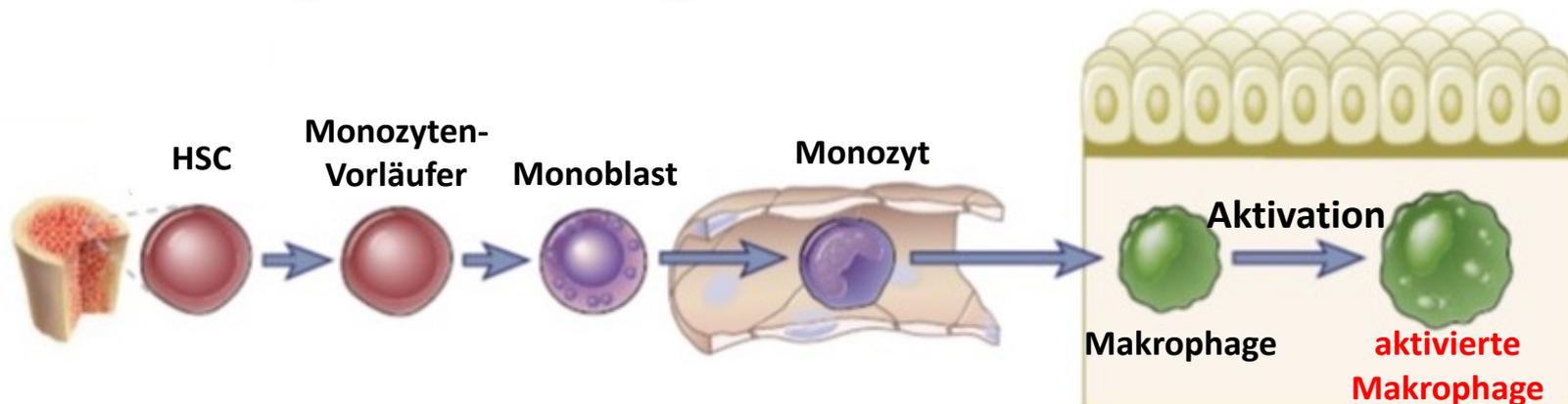


EFFEKTE DER KLASSISCHEN AKTIVATION^[10.]:

- **erhöhte Phagozytose**
- Produktion **inflammatorischer Zytokine** (siehe später)
- Produktion von **Chemokinen**
- **erhöhte Expression von MHC II**
- **Sie exprimieren kostimulatorische Moleküle** auf ihrer Oberfläche (z.B. CD40, CD80, CD86)

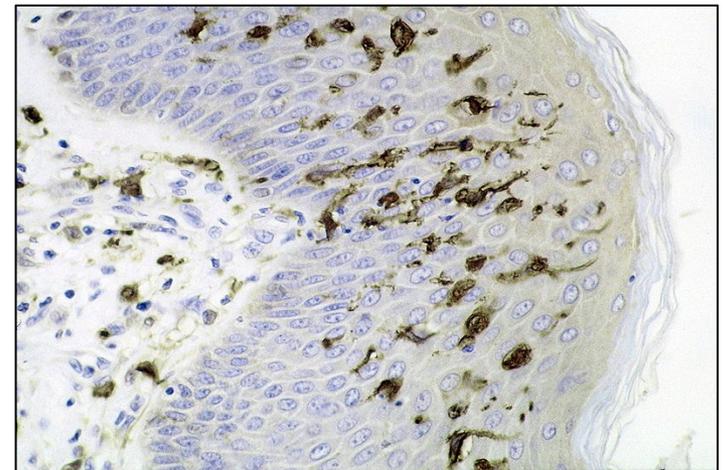
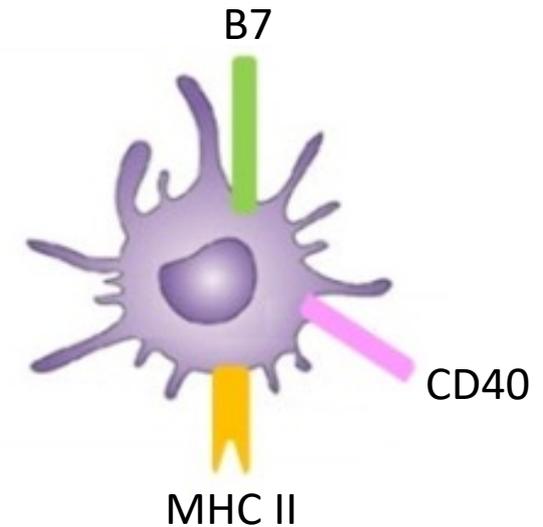
HYPERAKTIVIERTE M1-MAKROPHAGE:

- **Anti-Tumor-Aktivität**



Dendritische Zelle (DC)

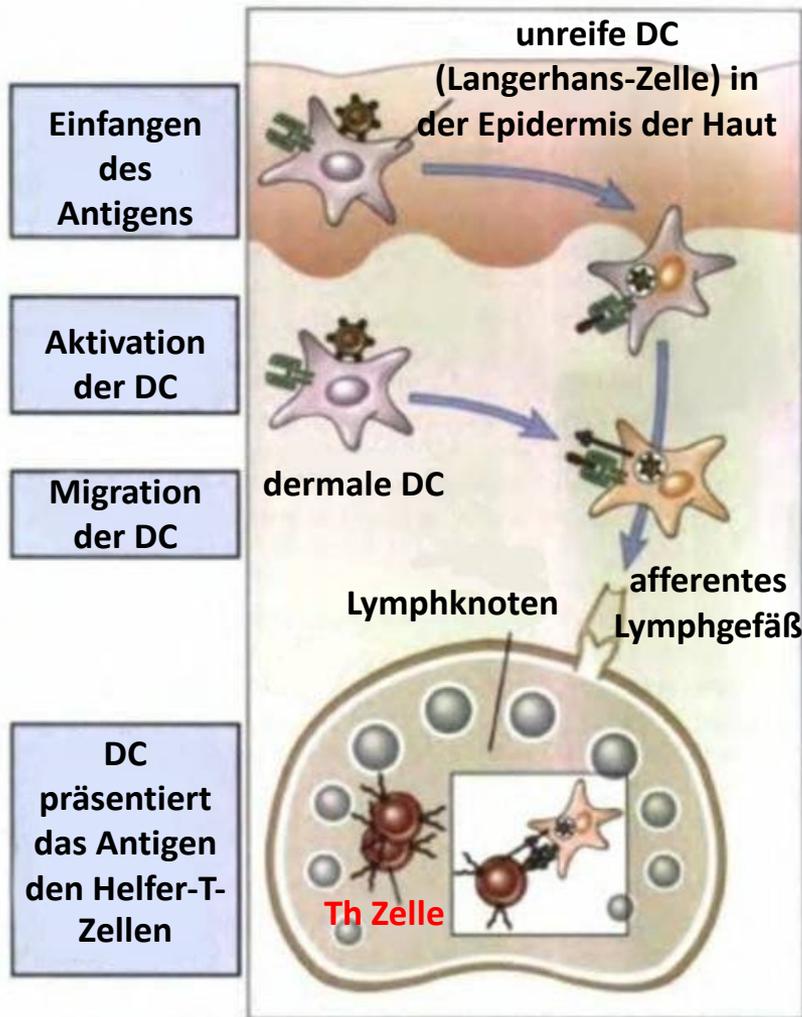
auffindbar im:	Gewebe
Hauptfunktion:	Antigenpräsentation
Ort der Antigenpräsentation:	in den sekundären Lymphorganen
Erkennung:	PRR, Fc-Rezeptor
produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc-Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Rolle in Krankheiten:	Autoimmunität, HIV-Infektionen



Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich!

Dendritische Zellen (Langerhans-Zellen) in der Haut eines mit *Mycobacterium ulcerans* infizierten Patienten. (Immunhistochemie)

Funktion der dendritischen Zellen



1. Sie fangen Antigene im Gewebe mit **PRRs** ein.
2. Sie transportieren diese Antigene zu den abfließenden Lymphknoten.
3. Sie präsentieren das Antigen mit **MHC II** Molekülen den **Helfer T Zellen**.



„Wir werden sie für eine Zeugen-gegenüberstellung mitnehmen“

Antigenpräsentation von ruhenden, „unreifen“ DCs:

$MHC II^{low} / CD80^{low} / CD86^{low}$ (keine Kostimulation)

↓
TOLERANZ

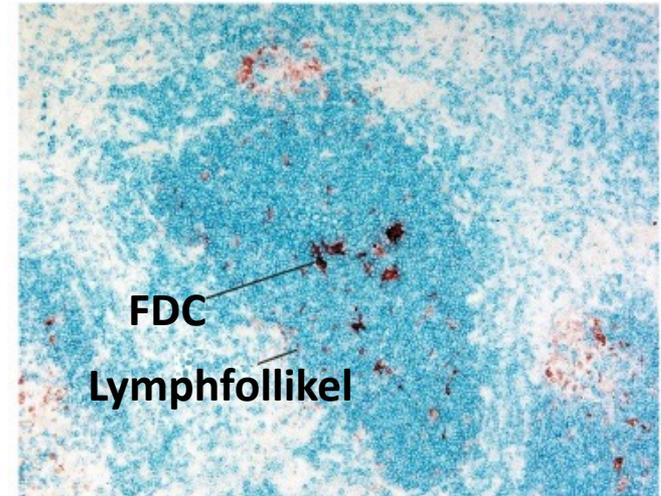
Antigenpräsentation von DCs die durch PRRs aktiviert wurden:

$MHC II^{high} / CD80^{high} / CD86^{high} / CD40+$

↓
IMMUNANTWORT

Folikuläre dendritische Zelle (FDC)

auffindbar in:	Lymphfollikel
Hauptfunktion:	Bildung von Follikeln, Antigen im Follikel für B- Zellen behalten
Erkennung:	Fc Rezeptor, Komplementrezeptor
produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc-Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)



Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich!

Iccosome:

- Antigen
- Antikörper + Fc-Rezeptor
- Komplement + Komplementrezeptor

