



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



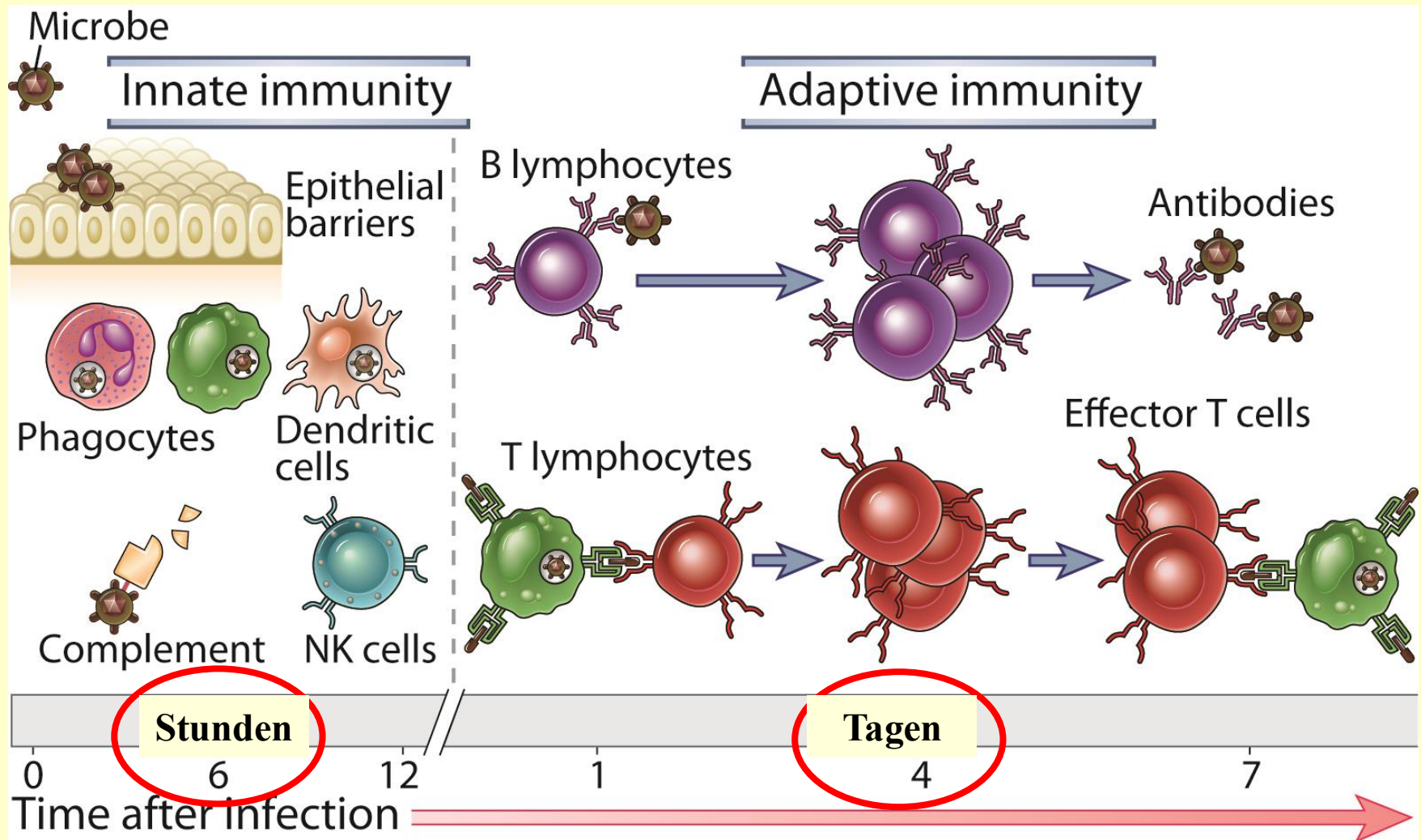
Grundlagen der Immunologie

9. Vorlesung

**Angeborene Immunität: Entzündung,
Zytokine**

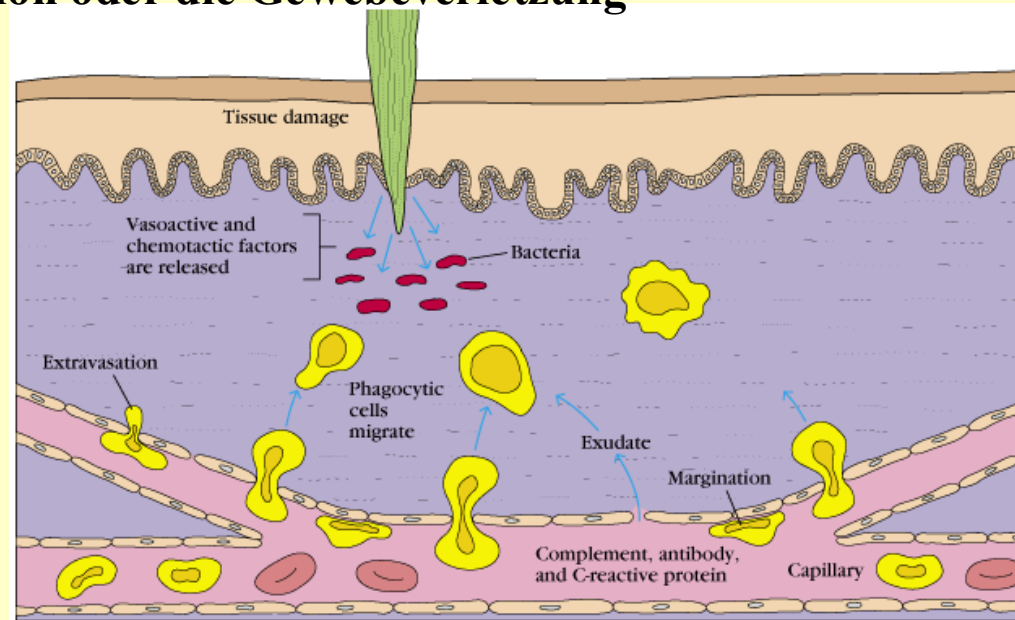
- Die Entstehung der **lokalen, akuten Entzündung; Zytokine**
- Die Entstehung der **systemischen Entzündung**

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

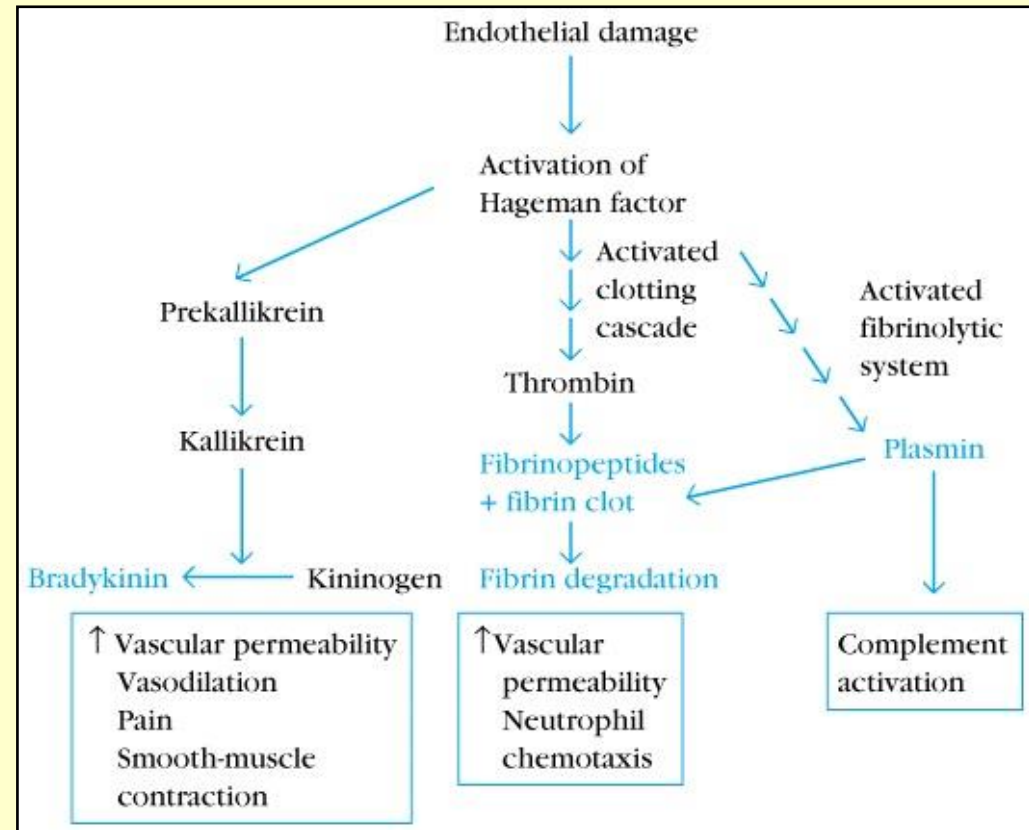
- Die Permeabilität der Kapillaren erhöht sich, deshalb steigert sich die Flüssigkeitsströmung, Ödem entsteht
- Zustrom der Phagozyten in die Gewebe: - Stunden

Lösliche Bestandteile der angeborene Immunität

Plasmaproteine

- Koagulationssystem
- fibrinolytisches System
- Kinin-, Kallikreinsystem
- **Komplementsystem,**
- **Opsonine**

Lipidmediatoren



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

Chemokine:

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

Opsonine, opsonisierung

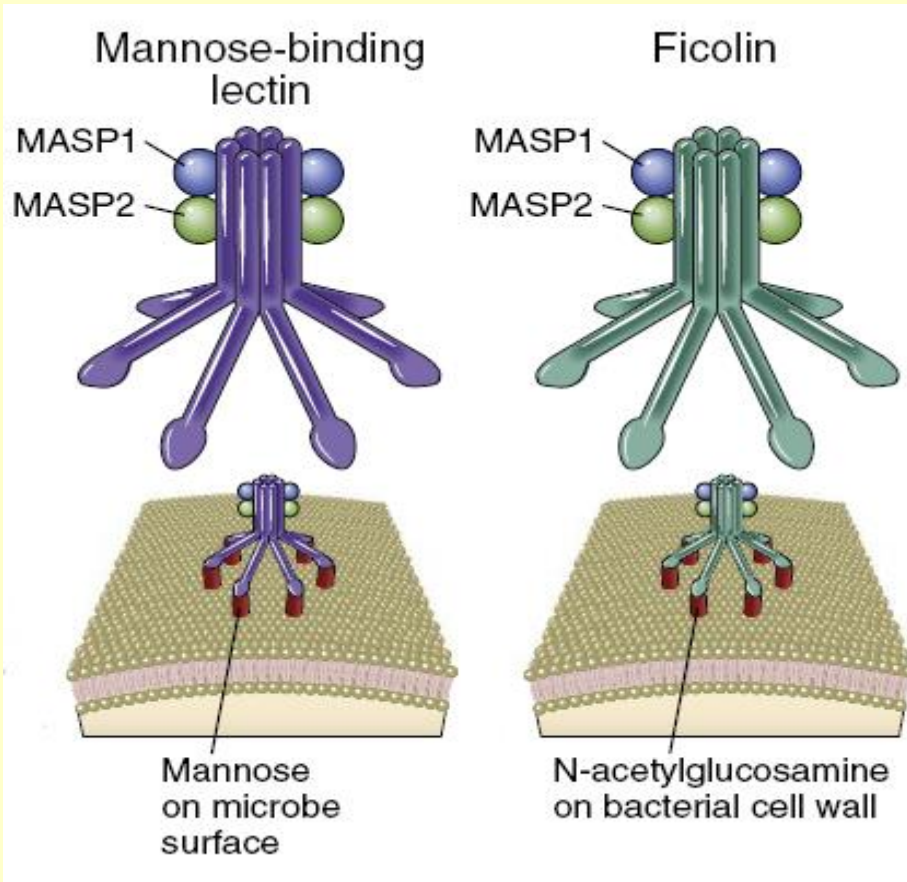
■ Tab. 1.2 Opsonine binden Erregerstrukturen, nicht aber körpereigene Zellen

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

^aSie sind häufig Akute-Phase-Proteine

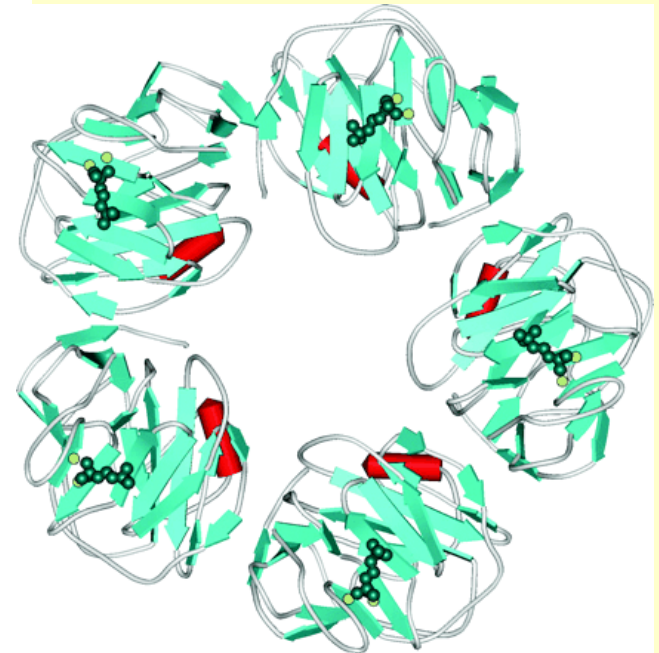
Opsonine sind Moleküle, die an mikrobielle Oberflächen angelagert werden und dadurch die Effizienz der Phagozytose erhöhen.

Lösliche Mustererkennungsmoleküle



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

Ficolin:
Fibrinogen Domän



Pentraxin:
C-reaktives Protein (CRP), Serum amyloid P

Zytokine

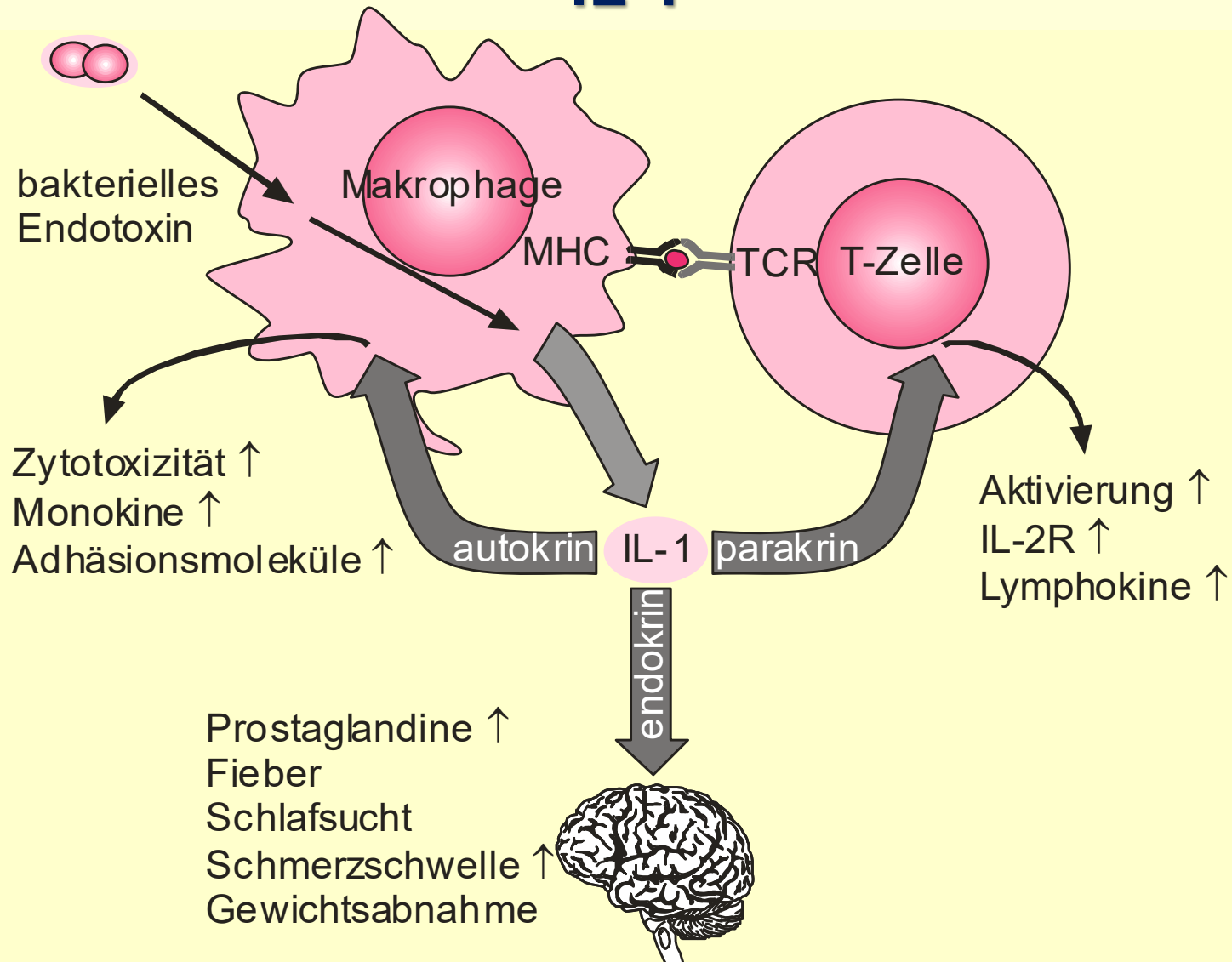
Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- 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

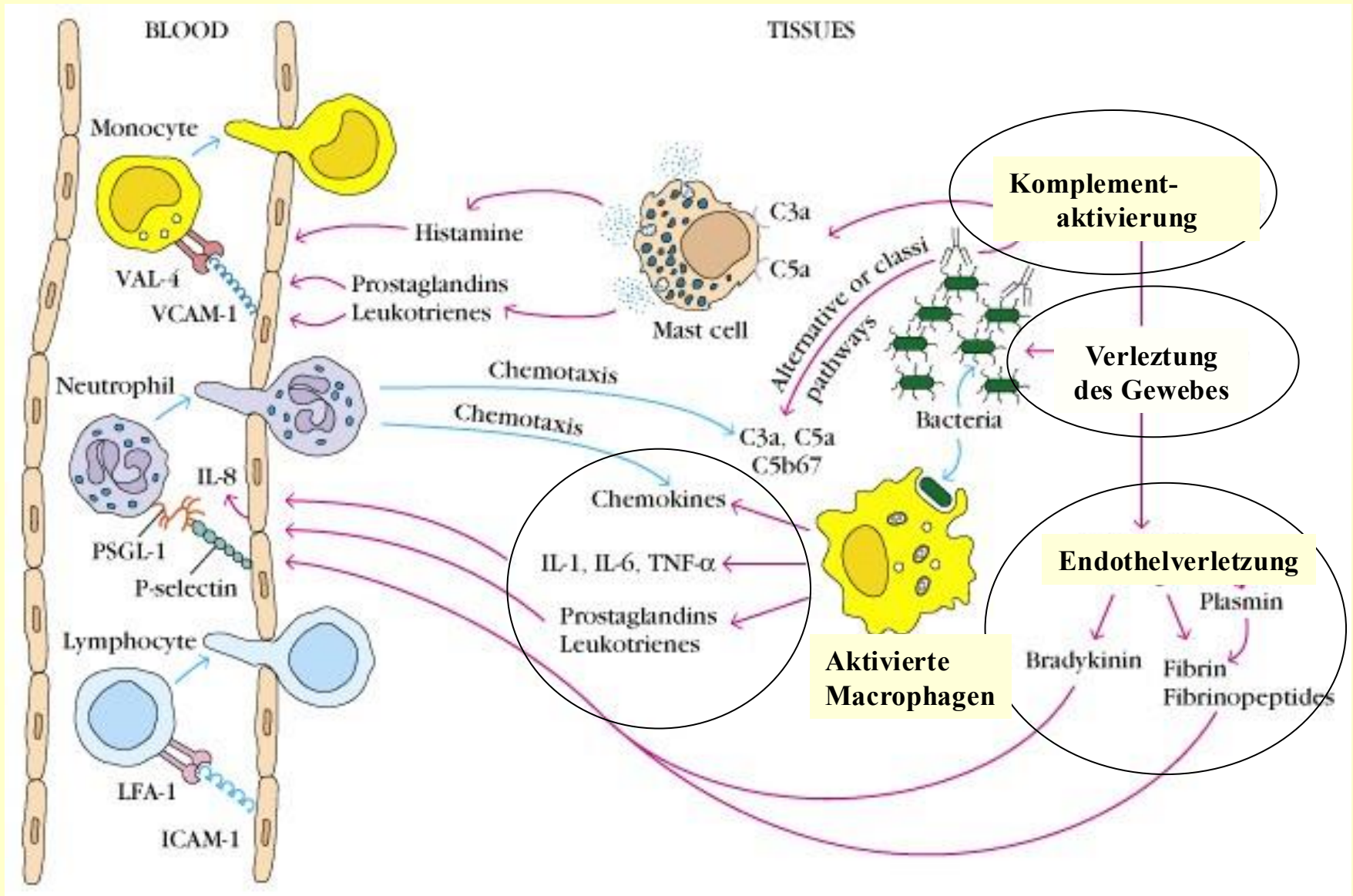
Funktionale Gruppen von Zytokinen

I. Regulierungsmoleküle der Entzündung = Proinflammatorische Zytokine Chemokine	IL-1α, IL-1β, IL-6, TNFα, TNFβ, IL-17 IFNα, IFNβ, (anti-virale Zytokine) CXC-Chemokine CXCL8 (IL-8), CC-Chemokine: CCL2 (MCP-1) CCL3/CCL4 (MIP-1α,β)
II. Regulatoren der Lymphozytenaktivierung und – Differenzierung (Th1 – Th2)	Th1: IL-2, IFNγ, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-21, IL-25 IL-7
III. Regulatoren der Hämatopoiesis	SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7
IV. Immunregulierende Zytokine	IL-10 und TGFβ

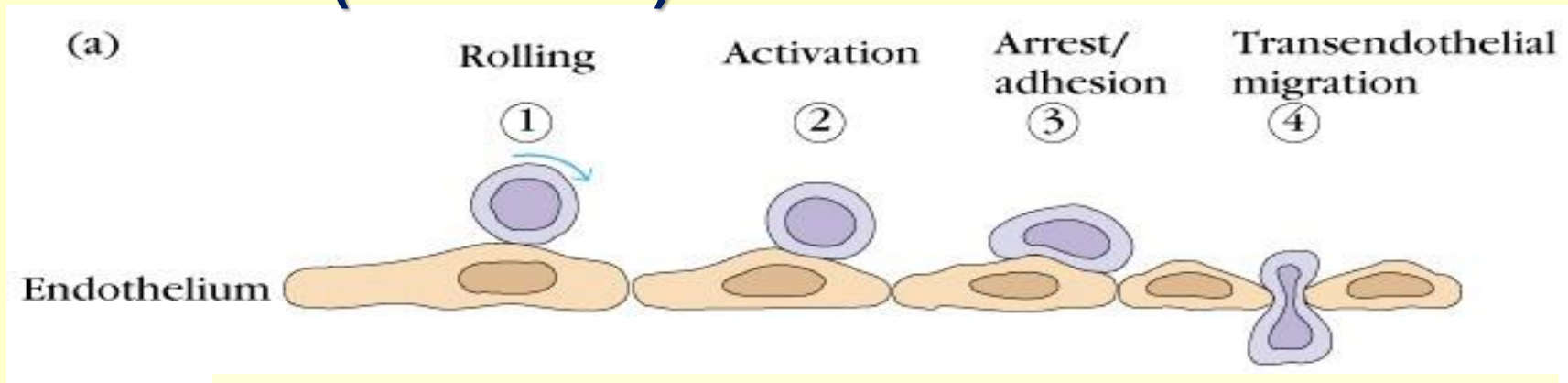
Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



Die Entstehung der Entzündungsreaktion



Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium

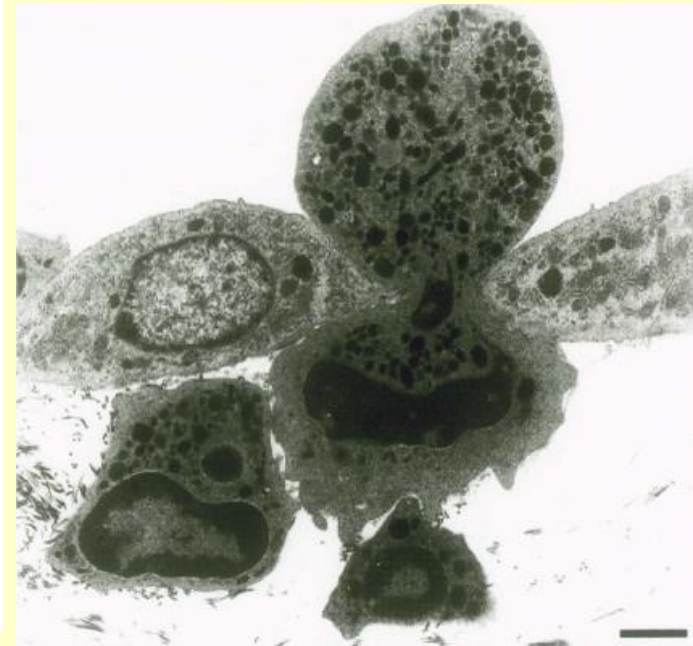
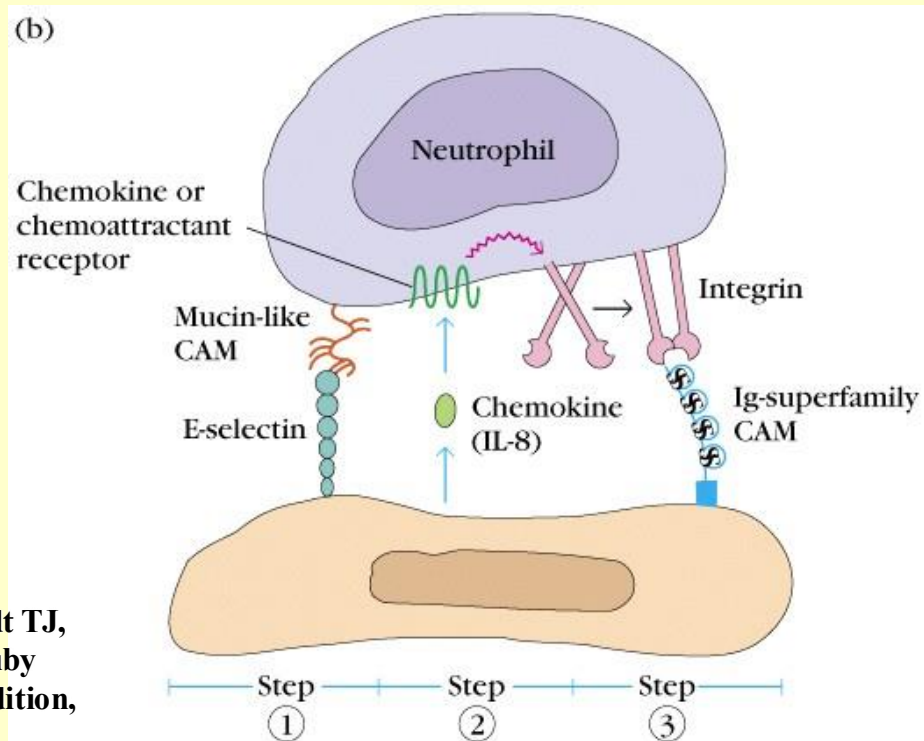


1. Selektin-vermittelte Rollen

2. Chemokine vermittelte Aktivierung

3. Integrin-vermittelte Ädhesion

4. Transendotheliale Migration



Drei Stadien der Makrophagenaktivierung

1. Ruhestadium → Phagozyten

2. Aktiviertes Stadium: → APC

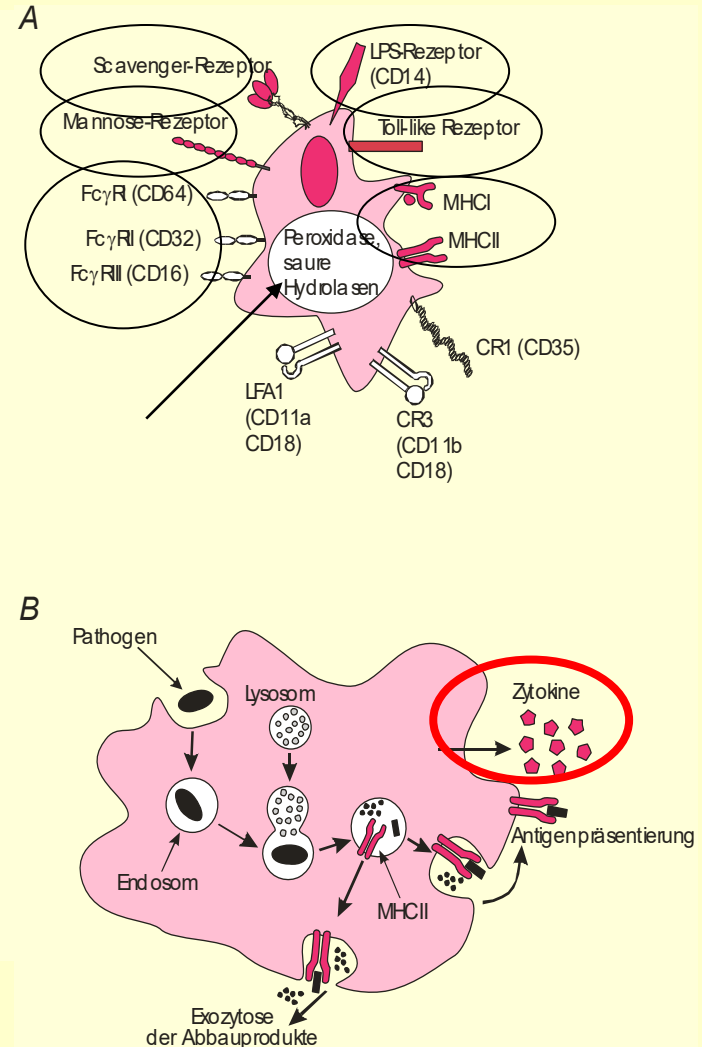
→ MHC-II und Adhäsionsmoleküle werden vermehrt exprimiert

→ erhöht antimikrobielle Aktivität mit Enzymen → Abbau der Antigene

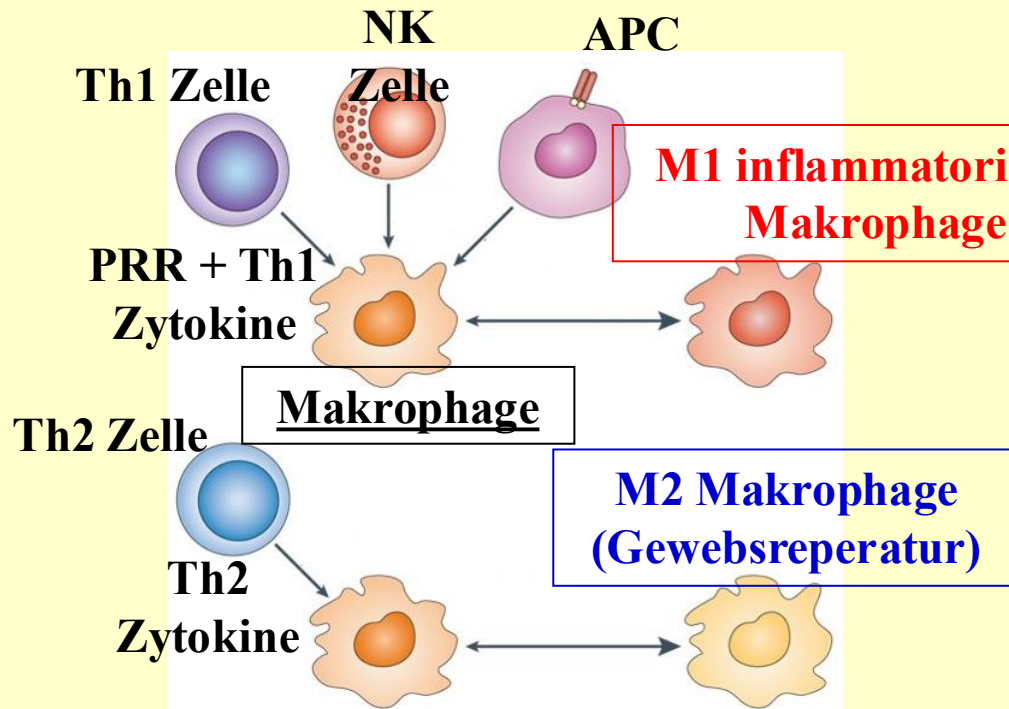
→ **Zytokinherstellung**:

- Entzündungsreaktion
- Aktivierung der spezifischen Immunantwort

3. Hyperaktiviert → zytotoxisch gegen Tumorzellen



Aktivierung von Makrophagen: M1 - M2

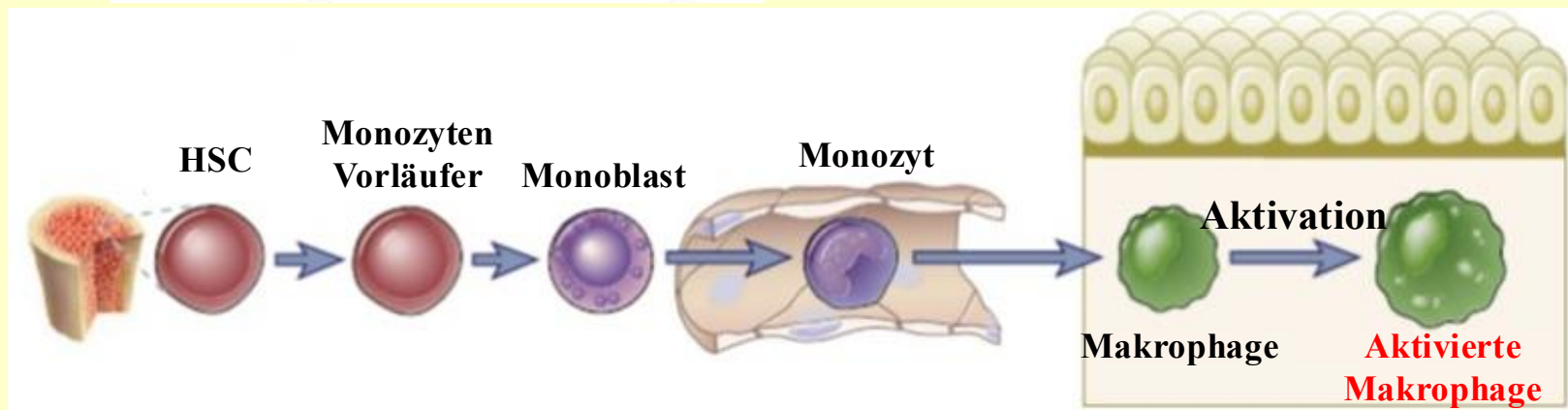


KLASSISCHE (M1) AKTIVATION:

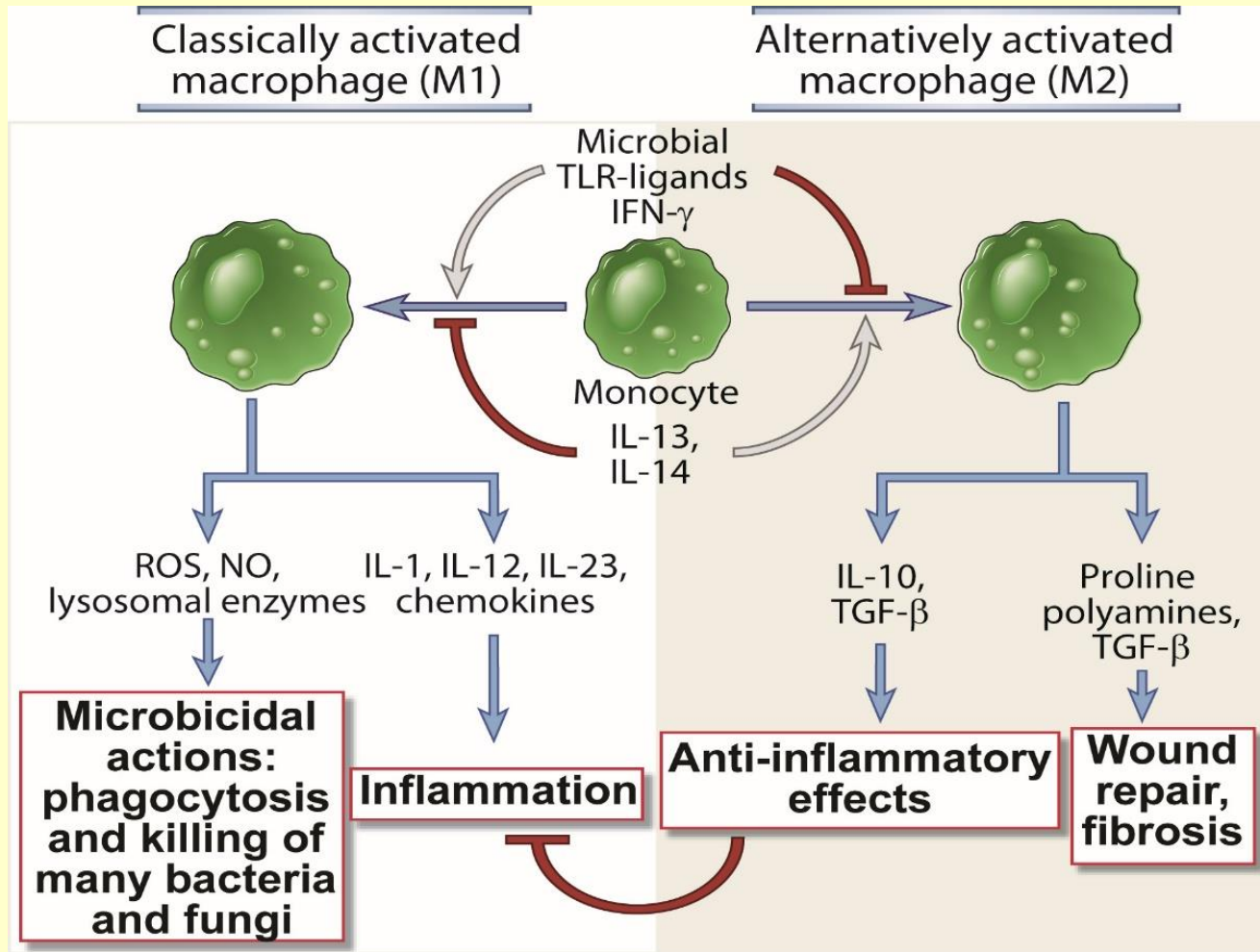
- Produktion inflammatorischer Zytokine
- Produktion von Chemokinen
- Erhöhte Expression von MHC II
- Sie exprimieren Kostimulatorische Moleküle auf ihrer Oberfläche (e.g. CD40, CD80, CD86)

ALTERNATIVE (M2) AKTIVATION:

- M2-Makrophage



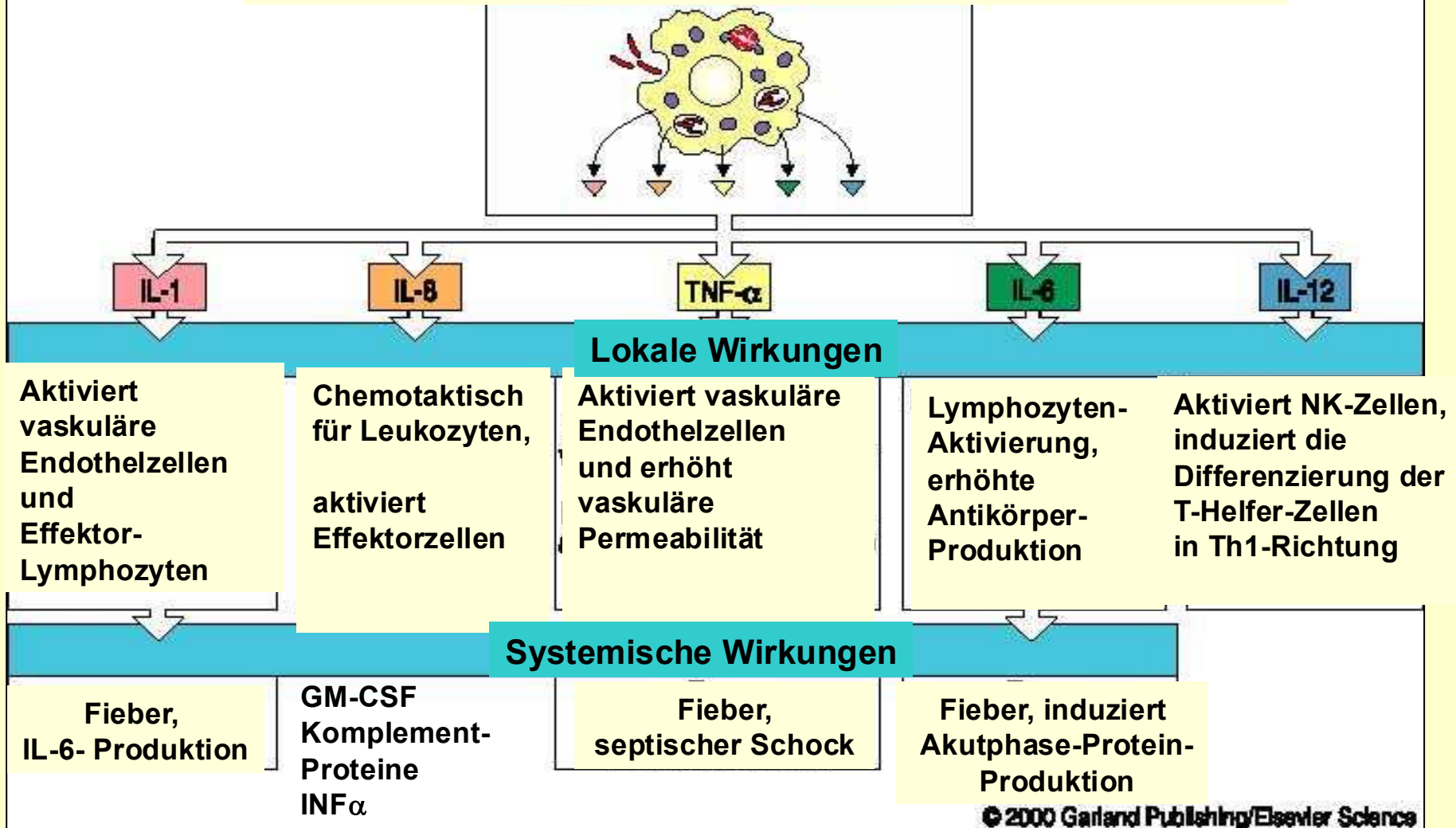
Polarisierung von Makrophagen



M1 produzieren entzündliche Zytokine

Figure 8.10

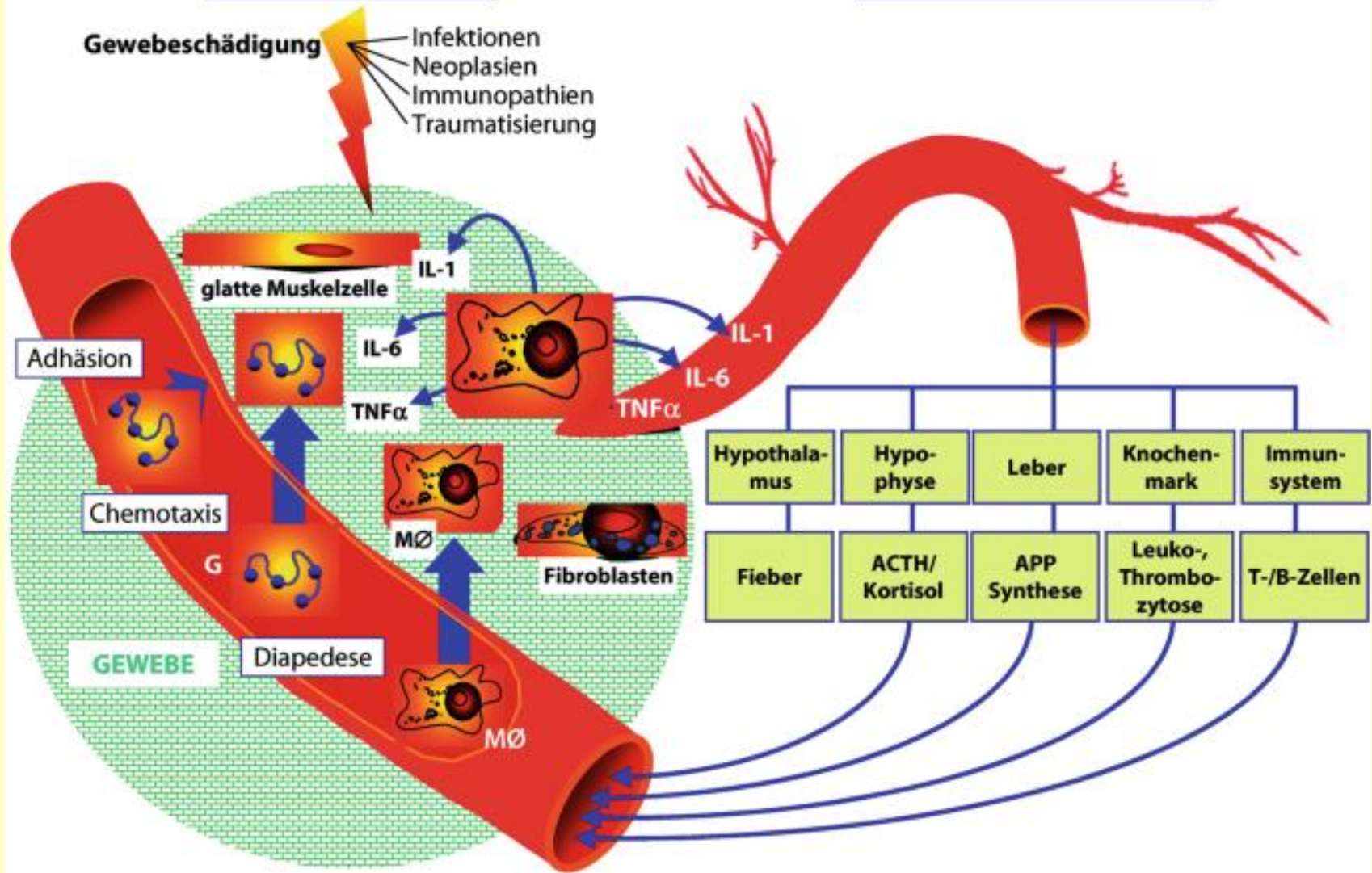
Makrophagen werden von Gram- bakteriellem LPS aktiviert und danach produzieren sie Zytokine



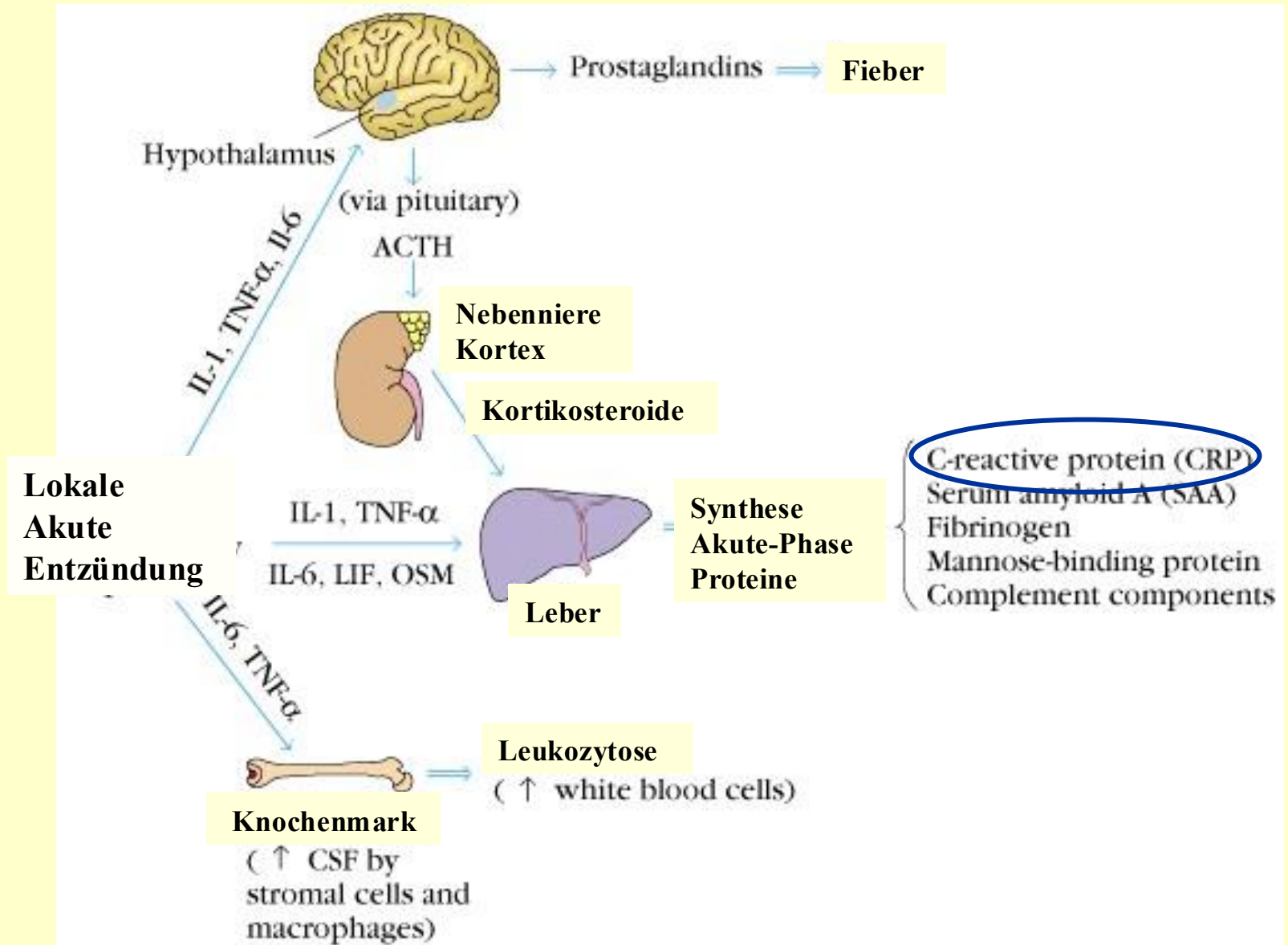
- Die Entstehung der **lokalen, akute Entzündung, Zytokine**
- Die Entstehung der **systemischen Entzündung**

Lokale Reaktion

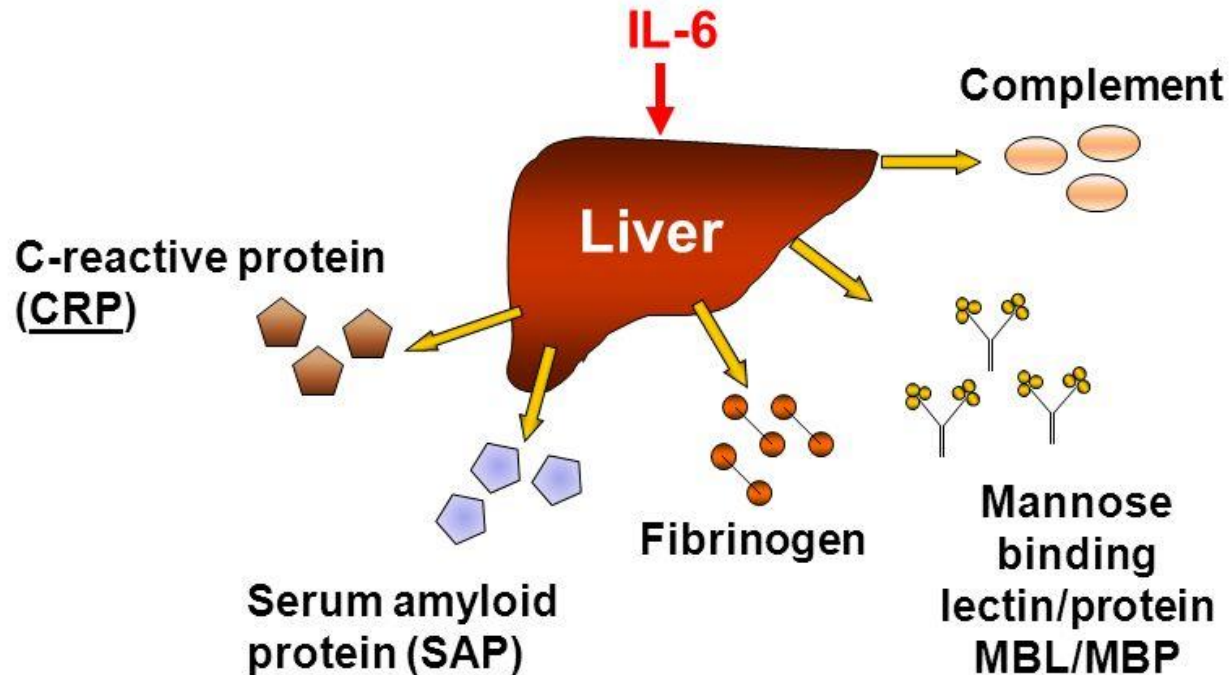
Systemische Reaktion



Systemische Entzündung

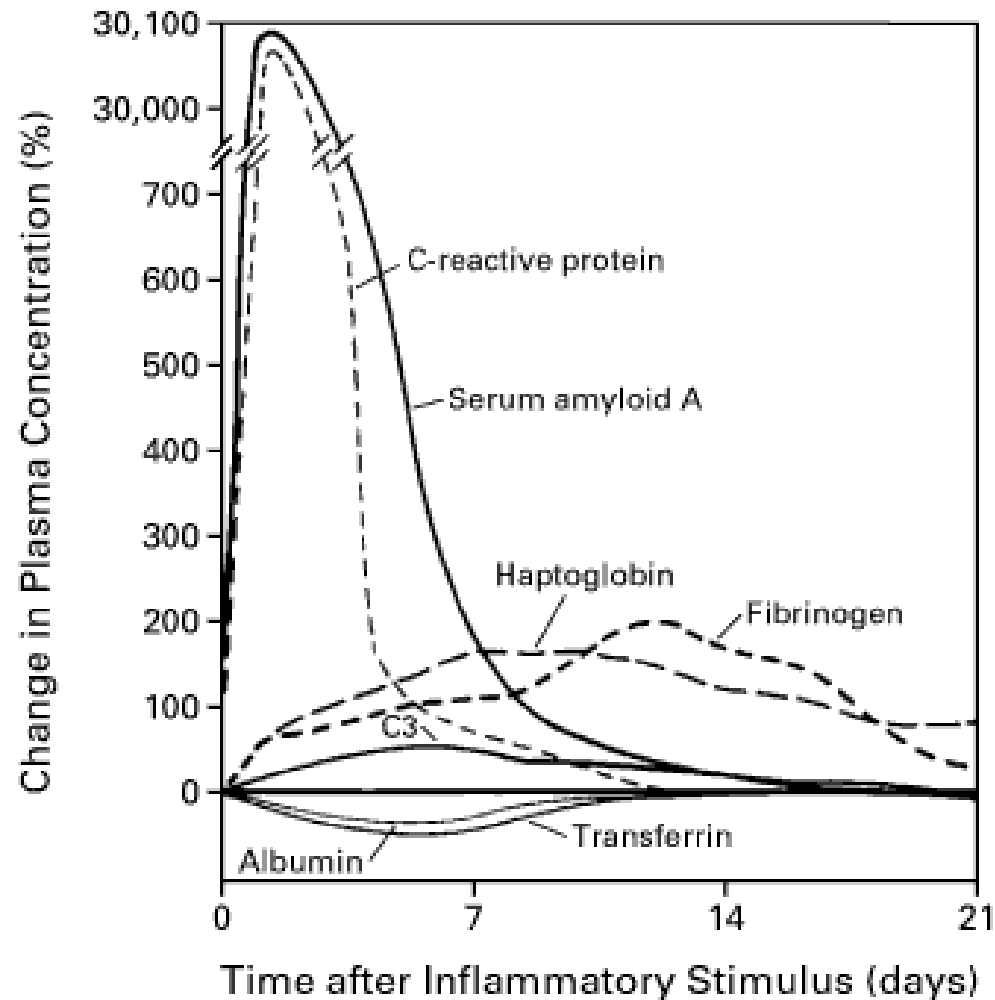


Akut-Phasenreaktion



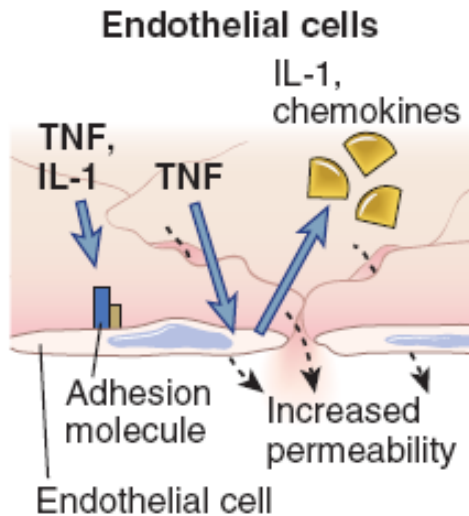
UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS

Akutphase Proteine im in Serum

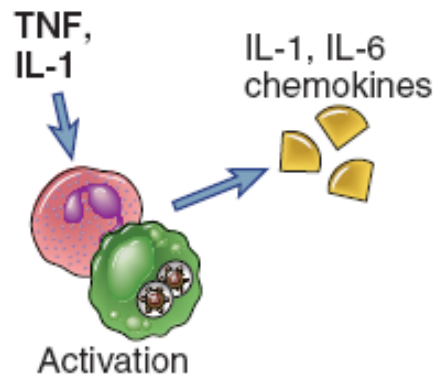


Lokale Entzündung → Systemische Entzündung

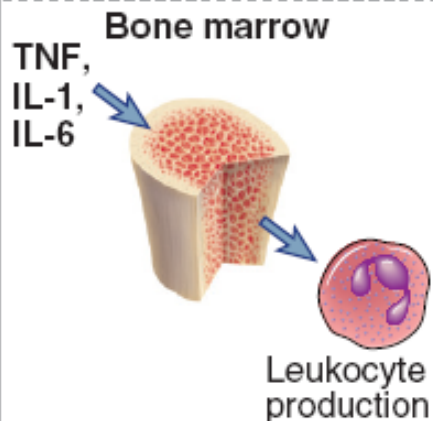
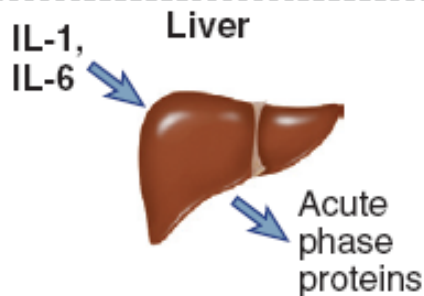
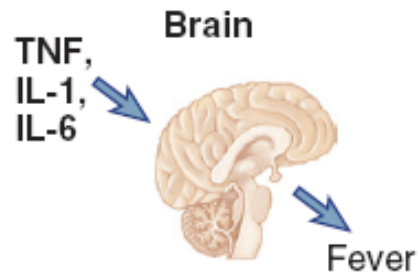
Local inflammation



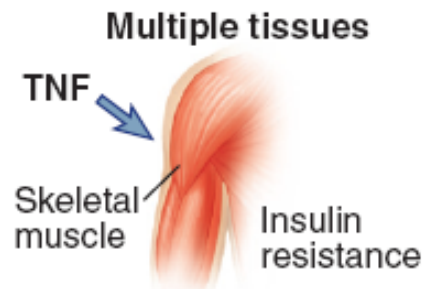
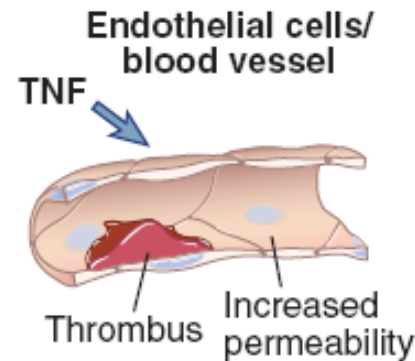
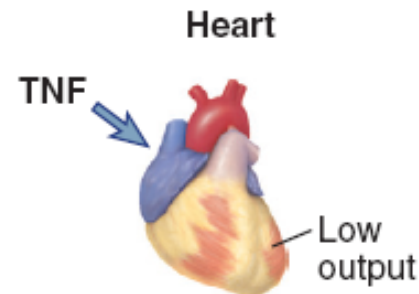
Leukocytes



Systemic protective effects

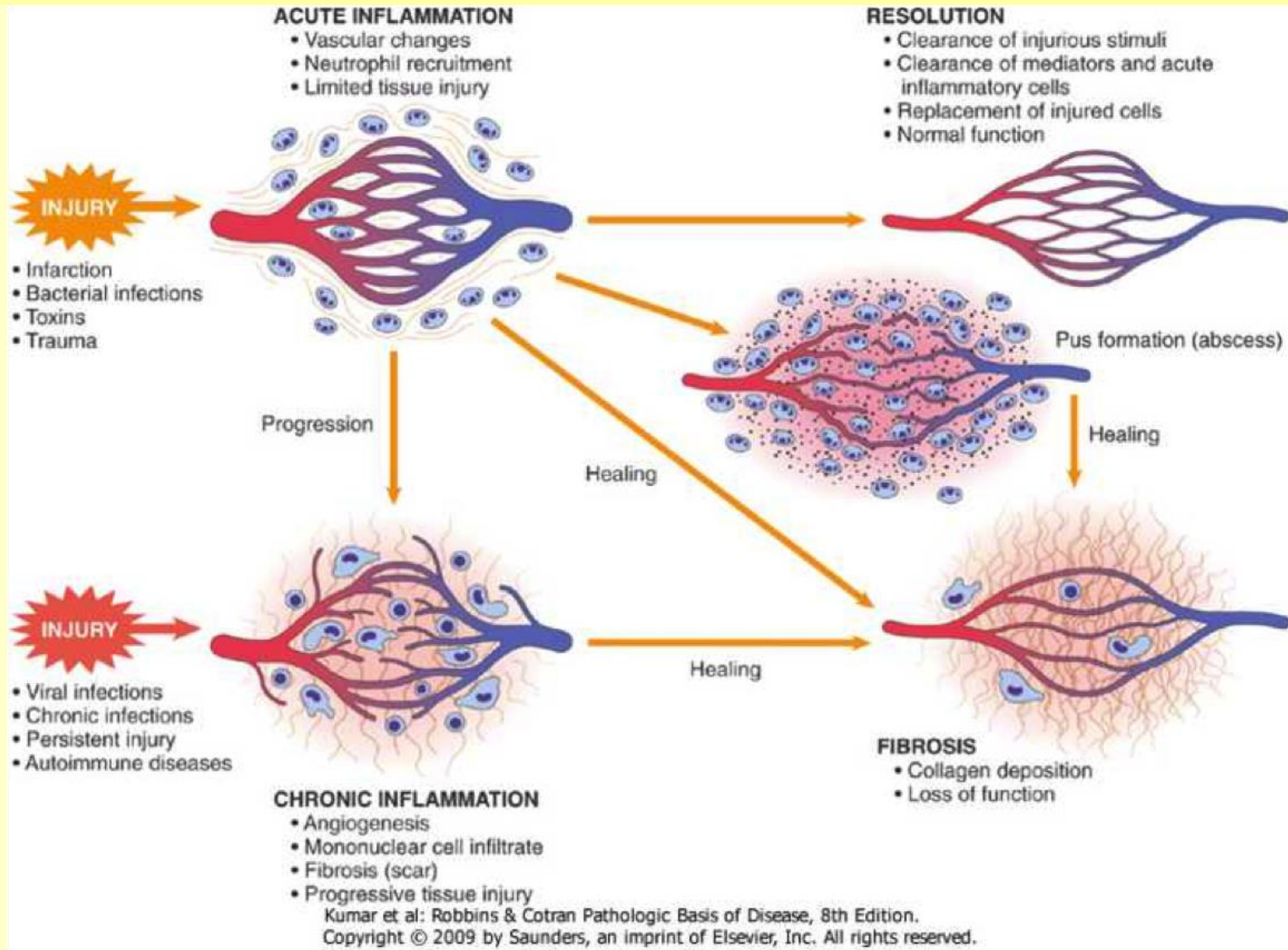


Systemic pathological effects



**TNF Inhibitoren,
Steroide**

Folgen einer akuten Entzündung



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)
- **Allergien**