

Grundlagen der Immunologie

1-2. Vorlesungen

1. Einführung in die Immunologie

2. Aufbau des Immunsystems: Organe, Gewebe, Zellen

Grundlagen der Immunologie online

Unterricht

- Für die Sicherheit von unseren Studenten und Dozenten wir minimalisieren die persönliche Kontakten in die kommenden Semester wegen die COVID-19 Epidemie.
- 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 auch online mit Hilfe von **www.medtraining.eu Website** durchgeführt. Am Anfang des Semesters alle Studenten müssen mit Neptunkod in „medtraining.eu“ System registrieren. Nach Aktivierung können Sie in diese Plattform die wöchentlichen Teste während die Praktika absolvieren.

Vorlesungen

- Wir halten alle **Vorlesungen** online in **MS Teams**.
- Der Zeitpunkt ist wie in dem Studienplan: Mittwoch von 10 bis 11:30. Alle Vorlesungsfolien zusammen mit den aufgenommenen Vorlesungen (aus Teams) werden auf unser Website (www.immbio.hu) aufgeladen.
- Persönliche Kommunikation mit den Vorlesern wird ermöglicht in Teams mit Hilfe von "Chat" oder "Webkamera".

Praktika

- sind auch online in Teams für jede Gruppe in der Zeit vorgeschrieben in Studienplan. Persönliche Kommunikation mit den Praktikumsleitern wird ermöglicht in MS Teams mit Hilfe von "Chat" oder "Webkamera".
- Im Mitte des Semesters, voraussichtlich die 7. und 8. Wochen, planen wir zwei Praktika mit persönliche Kontakt um einige immunologische Methoden zu demonstrieren und ausprobieren.

Online Prüfung

- Die **Prüfungen werden online** mithilfe von "**medtraining**" System in Prüfungs-Periode. Die Prüfung besteht aus 100 Testfragen.
- Wir addieren alle extra Punkte von Vorlesungs- und Praktikumsteste (siehe oben im 3.) zu den Prüfungspunkten und die so gesamten Punkte müssen über 66 sein um zu Bestehen.

Institut für Immunologie und Biotechnologie



Direktor:
Dr. Timea Berki



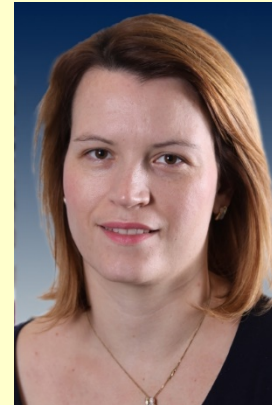
Adresse:
7624, Pécs, Szigeti út
12.;
Tel.: 36-72-536-288;



Dr. Ferenc
Boldizsár



Dr. Péter
Engemann



Dr. Katalin
Olasz



Dr. Jasper
Nörenberg

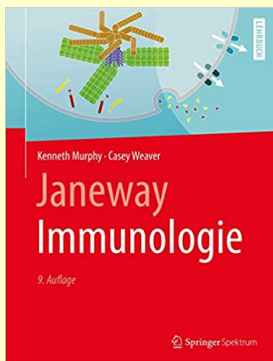
www.immbio.hu

Empfohlene Literatur



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

Lothar Rink, Andrea Krüse, Hajo Haase:
Immunologie für Einsteiger
Springer 2018



Kenneth Murphy, Casey Weaver, Lothar Seidler
(Übersetzer)
Janeway Immunologie (Deutsch) Gebundene
Ausgabe – Springer 2018

www.immbio.hu

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
 - Analysiert die Mechanismen, die für **Selbst- und Nichtselbsterkennung** (1), die **Beseitigung der Eindringlinge** (2) und den Schutz des Körpers (3) verantwortlich sind.
 - Querschnittsfach, d.h. sie spielt in allen klinischen Fachdisziplinen eine Rolle:
 - **Dermatologie**
 - **Neurologie**
 - **Mikrobiologie: -Impfprophylaxe**
 - **Hämatologie:- Stammzelltransplantation**
 - **Rheumatologie**
- ANTIGEN:** - Substanz, die eine spezifische Immunität induzieren kann
Moleküle, die spezifisch an einen Antikörper (B-Zelle) oder an T- Zellen binden können

Fachgebiete der Immunologie

- **Infektionsimmunität**

Beschäftigt sich mit der Abwehr von Krankheitserregern (Pathogene)

Grundlegende **empirische Beobachtungen** an Überlebenden der großen Epidemien (Pest, Pocken, Cholera, usw.) in dem Mittelalter.

Neue Aspekte und Herausforderungen erschienen Ende des 20. Jahrhunderts: neue Virusinfektionen (HIV, Ebola, Grippe, COVID), mykotische Infektionen, bakterielle Infektionen (Tuberkulose, Legionella), antibiotische Resistenz.

Immundefekte, Immun Suppression.

- **Tumorimmunität**

Die Forschung der Tumoren konnte während mehr als ein Jahrhundert die effektive Tumorthherapie nicht lösen, ABER Neue Immuntherapie mit spezifische Antikörper sind wirksam gegen einige Tumoren

die **Entdeckung des Haupthistokompatibilitätssystems** (HLA oder MHC) initiierte die Entwicklung der modernen Immunologie.

- **Transplantation Immunität**

Die ersten Tierexperimente mit Tumortransplantation erklärten den genetischen Hintergrund der Transplantationsablehnung und die Wechselbeziehung zwischen den **Blutgruppen** und der **Gewebetoleranz** (Gorer, 1927).

Ein neues immunologisches Konzept entwickelte sich in der Biologie und der Medizin: das Immunsystem ist für die **Differenzierung zwischen körpereigenen- und fremden Strukturen** verantwortlich.

Das Abwehrsystem muss auch körpereigene funktionslose oder tote Zellen beseitigen, entstehende Tumorzellen unschädlich machen.

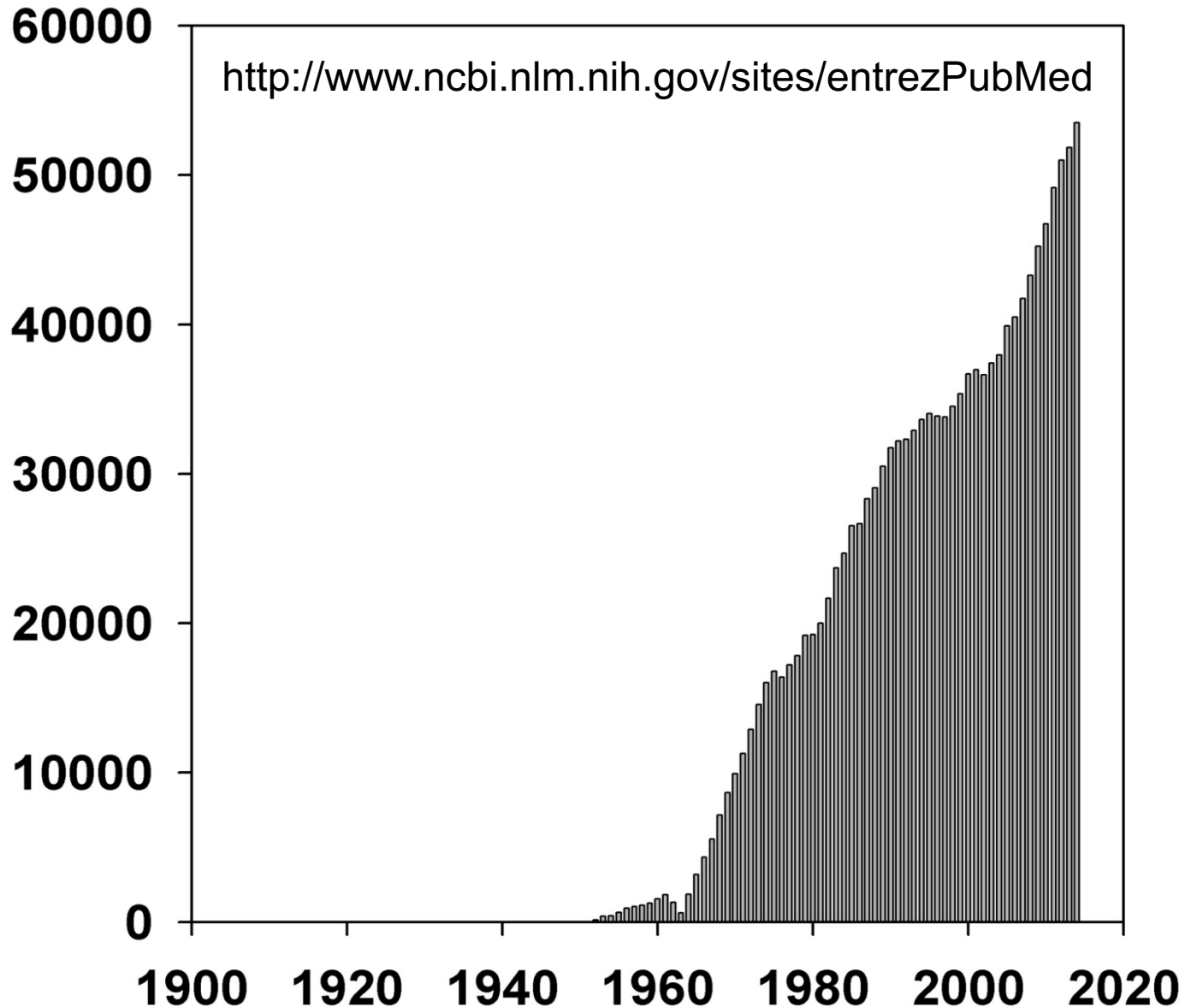
Heute: Toleranzinduktion nach Organtransplantationen

- **Zelluläre und molekulare Immunität**

Th, Tc, Treg, B, NK-Zellen - TcR, BcR, Ig, MHC, Zytokine

- **Immunologische Biotechnologie** - Notwendig bei der individuellen Diagnose und der Therapie

Zahl der wissenschaftlichen Artikel in der Immunologie



Geschichte

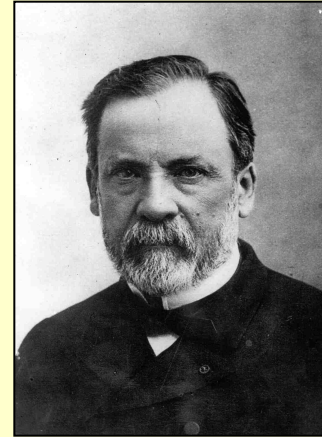
- Athen, 5. Jahrhundert v.Chr., Thukidites - **empirische Beobachtungen** – Pestüberlebende
- Alte chinesische Dokumente über die Pockenimmunität



Edward Jenner

(1749 – 1823)

Schutzimpfung gegen Pocken



Louis Pasteur

(1822-1895)

Choleraimpfstoff

Impfung gegen Tollwut

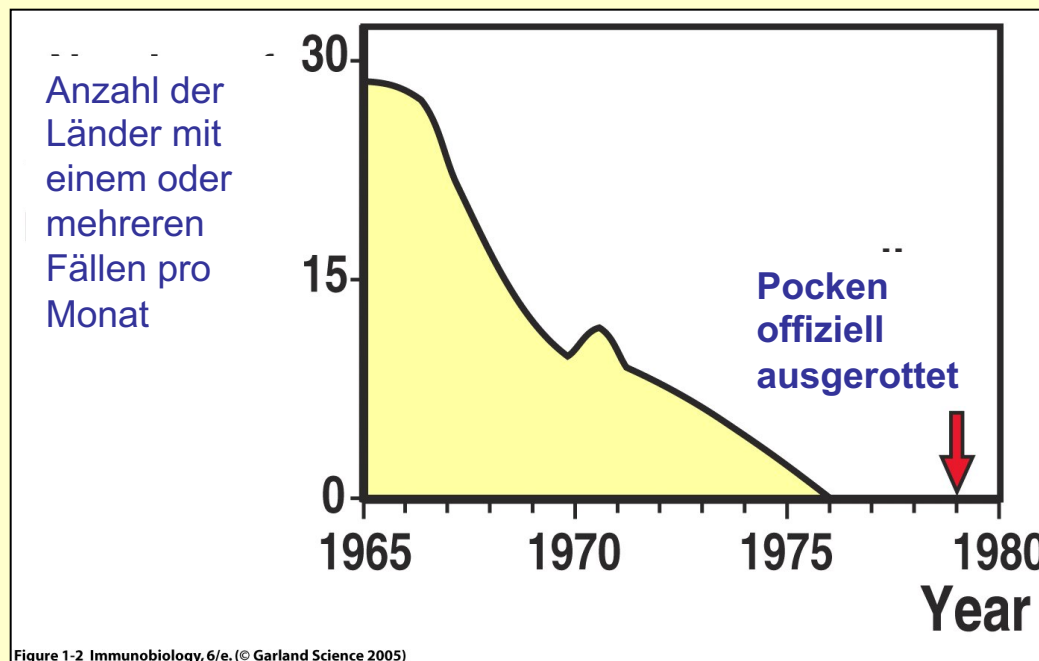
Edward Jenner (1749 - 1823)

- Er war Arzt in Berkeley, Gloucestershire.
- Im Jahre **1796** führte er sein berühmtes Experiment an einem achtjährigen verwaisten Jungen durch. Jenner hat den Eiter, der von einem **Kuhpockenpustel** auf der Hand eines Milchmädchens genommen wurde, in einen Schnitt auf dem Arm des Jungen eingesetzt. Später infizierte er diesen Jungen mit dem Eiter von einem Pockenpatienten, und der Junge hat die tödliche Krankheit nicht bekommen.
- Dadurch zeigte er, dass der mit Kuhpocken geimpfte Knabe gegen Pocken immun war.
- Er reichte seine These dem Royal Society 1797 ein, aber es wurde nicht akzeptiert, weil seine Ideen zu revolutionär waren und mehr Beweise benötigten. Jenner wiederholte seine Experimente an anderen Kindern einschließlich an seinem eigenen Sohn. Im Jahre 1798 wurden die Ergebnisse schließlich veröffentlicht.
- Damals entstand das Wort „**Vaccination**“ (Impfung) vom lateinischen „vacca“ (Kuh).



Figure 1-1 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)





Obwohl Jenner mit seinem gewagten Experiment Erfolg hatte, vergingen fast zwei Jahrhunderte, bis die Schutzimpfung gegen Pocken überall auf der Welt eingeführt war.

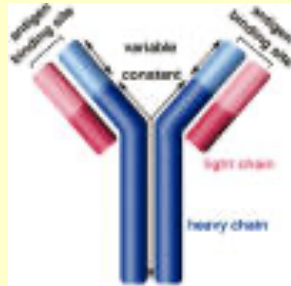
1979 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schließlich bekannt, die Pocken seien ausgerottet, was zweifellos den größten Triumph der modernen Medizin darstellt.

Behring 1899-1917

Kitasato 1892-1931



1901 Nobelpreis

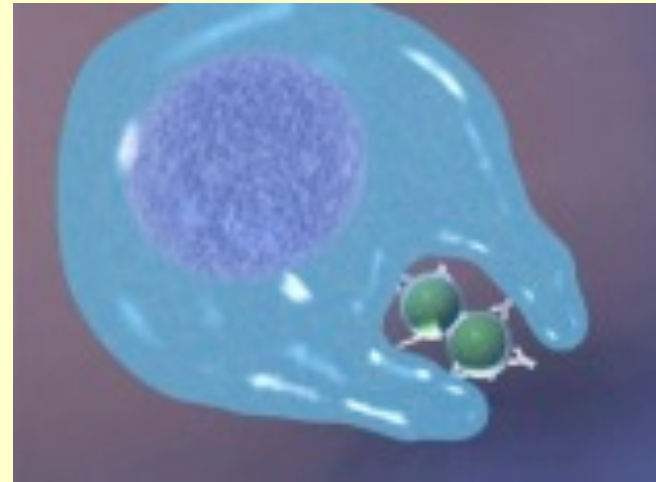


**Antitoxine,
Serotherapie
Antikörper**

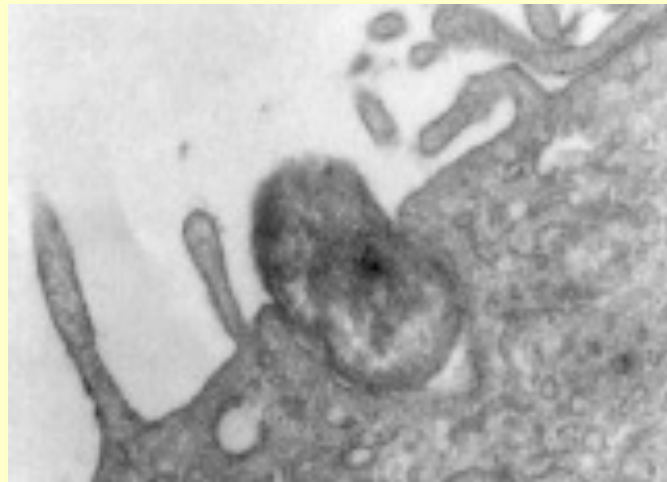
Mechnikow

1845-1916

1908 Nobelpreis



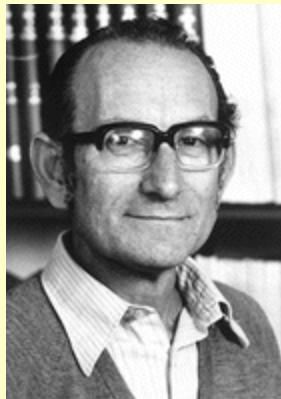
Phagozytose



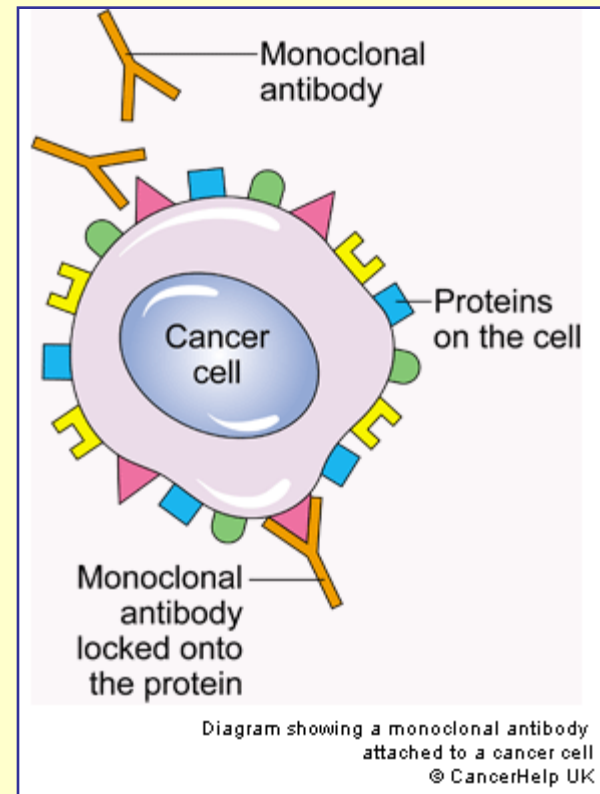
Nobelpreis 1984

G. Köhler (1946-1995)

C. Milstein (1927-)



Monoklonale Antikörper



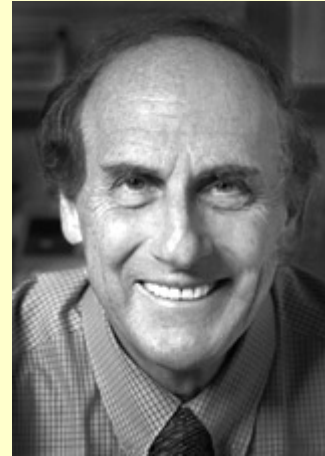
Nobelpreis 2011



Bruce A. Beutler



Jules A. Hoffmann



Ralph M. Steinman

Für Toll-like Rezeptoren und

Dendritische-Zellen

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann *"for their discoveries concerning the activation of innate immunity"* and the other half to Ralph M. Steinman *"for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity"*.

Aufbau des Immunsystems

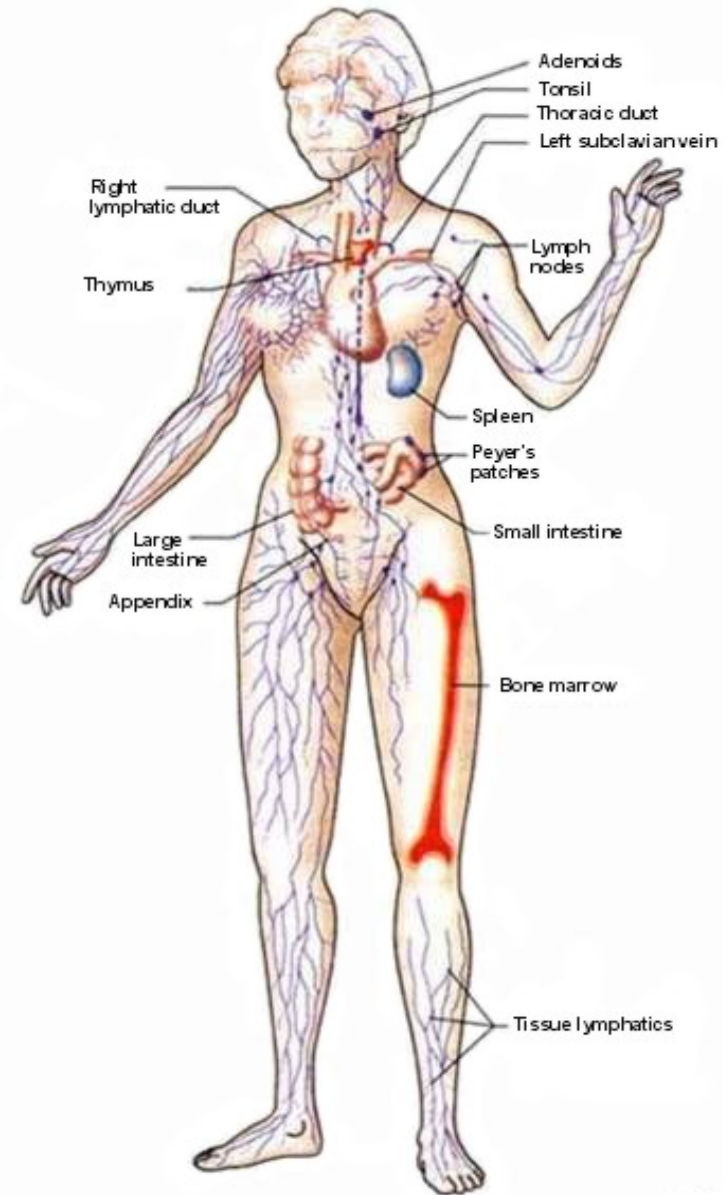
Die Bestandteile des Immunsystems

- Organe
 - Zellen
 - Moleküle
- Funktionen

strukturelles und funktionales **Netzwerk**

Was gehört zum Immunsystem?

- Mit einer Masse von 2-3 kg gehört das Immunsystem zu den großen Organen
- Die Immunzellen und Gewebe sind im gesamten Organismus verteilt
- Komplex wie das Nervensystem



Funktion

- Zentrale Funktion ist die **Erkennung der eigenen und fremden Moleküle:**
 - den Körper vor infektiösen und
 - neoplastischen (Tumoren) Gefahren zu schützen

 - die fremden Moleküle beseitigen

Merkmale des Immunsystems

- Komplexes System, aus verschiedenen Arten von unbeweglichen und beweglichen Zellen und Molekülen, verteilt über den gesamten Körper (2-3kg)
- Dynamisch: - Zellteilung und Zelltod, Veränderungen durch Differenzierung, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen
- Wird durch den Eintritt fremder Substanzen (Antigene) in den Wirtsorganismus stimuliert (Aktivierung)
- Seine Funktion besteht in der Beseitigung dieser Substanzen

Arten von Immunsystemen

Im Laufe der Evolution haben sich **drei Arten** von Immunsystemen zur Bekämpfung der infektiösen Agenzien herausgebildet:

- **Angeborene (nichtspezifische) Immunität**: uraltes Abwehrsystem während der Evolution, nicht antigenspezifisch, (schon bei wirbellose Tiere - Invertebraten).
- **Erworbene oder adaptive (spezifische) Immunität**: Neudifferenziertes Abwehrsystem, antigenspezifisch, immunologisches Gedächtnis, typisch für Wirbeltiere (Vertebraten) inklusive des Menschen.
- **Natürliche Immunität** (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.

Angeborene Immunität

Erworbene Immunität

Molekulare Komponenten

Komplementfaktoren und ihre Rezeptoren

Hitze-Schockproteine

Fc-Rezeptoren

entzündliche Zytokine, Histamine

Zelluläre Komponenten

Granulozyten

Monozyten / Makrophagen,

dendritische Zellen (DC),

NK-Zellen

Funktionseigenschaften

nicht antigenspezifisch

kein immunologisches Gedächtnis

schnelle Reaktion

ist aktiv unabhängig vom Erreger

lineare Verstärkung der Reaktion

Molekulare Komponenten

Antikörper (Immunglobuline)

MHC (HLA)

T-Zell-und B-Zell-Rezeptoren

lymphatische Zytokine

Zelluläre Komponenten

Lymphozyten:

B-Zellen. Plasmazellen

Th, Tc, Treg Zellen

Funktionseigenschaften

antigenspezifisch

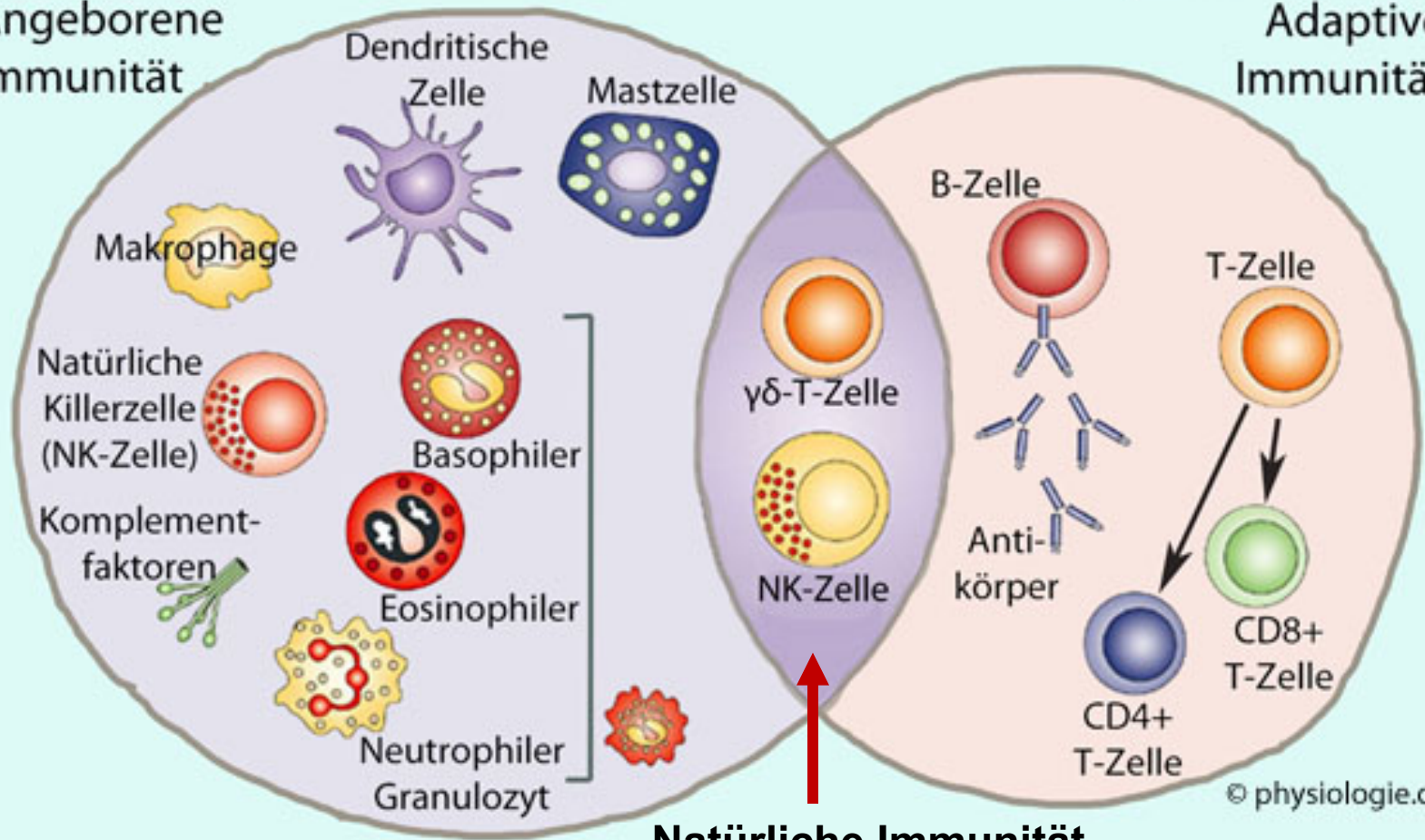
immunologisches Gedächtnis

aktiviert nach einer Latenzperiode

exponentiale Verstärkung der Reaktion

Rasche Reaktion:
Angeborene
Immunität

Langsame Reaktion:
Adaptive
Immunität



Die Zellen des Immunsystems



Angeborenes:

- Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile, Basophile)
- Mastzellen
- Monozyten, Makrophagen
- Dendritische Zellen
- Follikuläre dendritische Zellen (FDC)
- NK-Zellen



Natürliches:

- NKT-Zellen
 $\gamma\delta$ T-Zellen
- B1-Zellen



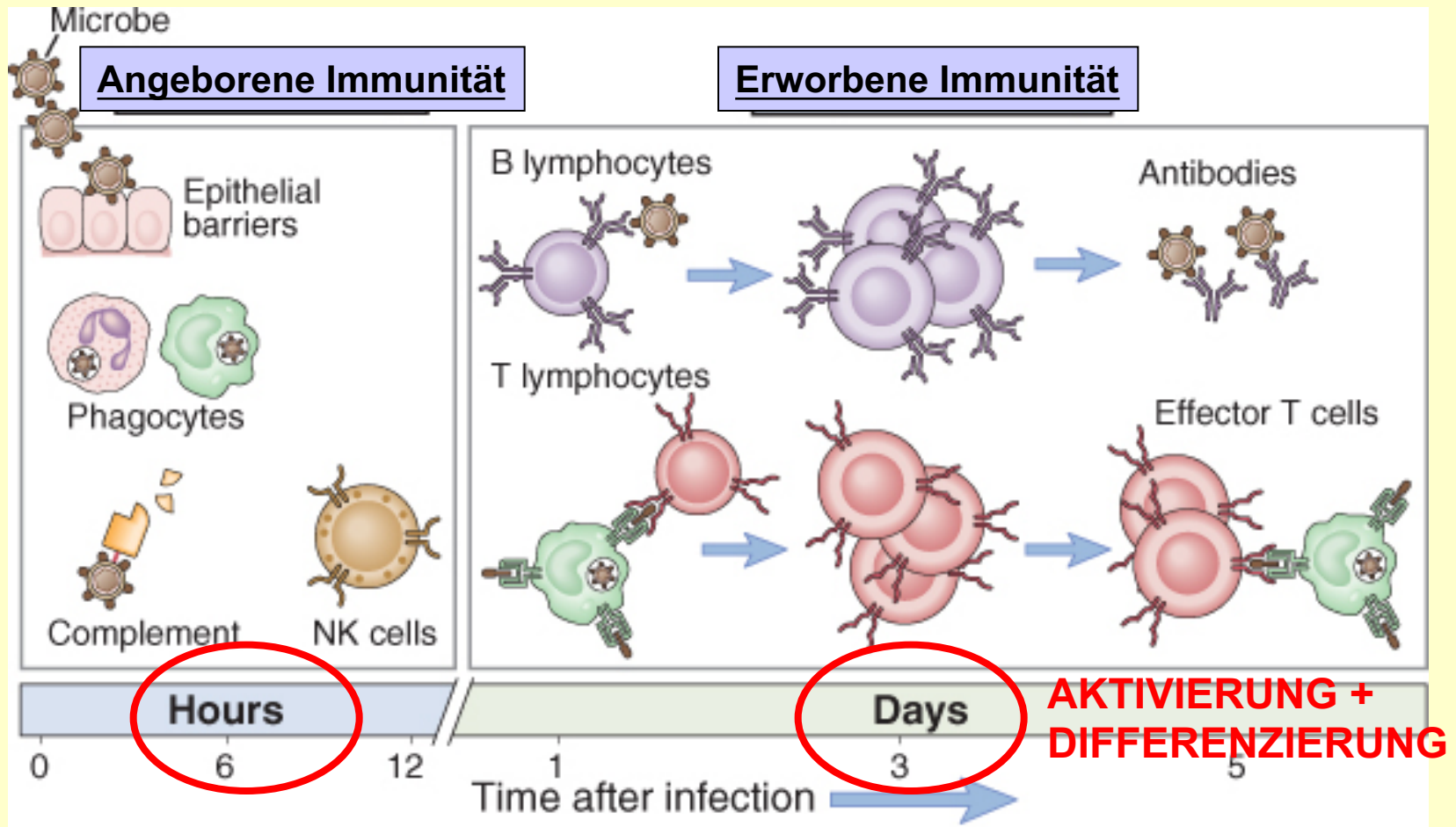
Adaptives (Spezielles):

- B2-Lymphozyten
Plasma- Zellen
- $\alpha\beta$ T-Lymphozyten:
helfer T-Zellen - Th,
zytotoxische T-Zellen - Tc
Regulatorische T-Zellen - Treg

Natürliche Immunität

- Die natürliche Immunität ist genetisch bedingt durch das Vorhandensein **natürlicher Antikörper** ohne früheren Kontakt mit pathogenen Keimen oder anderen, für den Organismus schädlichen Substanzen.
- Die natürliche Immunität ist der Abwehrmechanismus eines jeden menschlichen Organismus gegen Krankheitsereignisse.
- Der Zustand der natürlichen Immunität ist von vielen Faktoren abhängig, wie Alter, Ernährungsstil, Sorge um den Gesundheitszustand.

Kinetik der angeborenen und erworbenen Immunität



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Sofortige Reaktion

verzögerte Reaktion

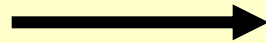
Aktivierung der angeborenen Immunität

ERKENNUNG

(Molekuläre Muster)



SIGNAL



ANTWORT

Aktivierung der erworbenen Immunität

ERKENNUNG

(Antigen)



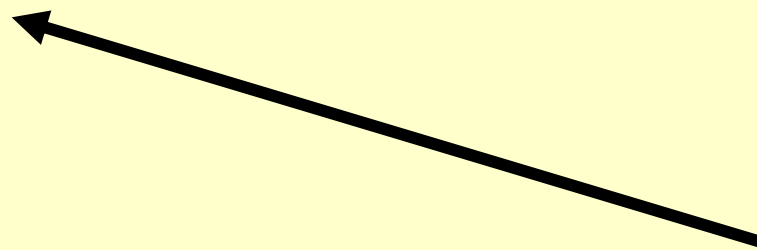
SIGNAL



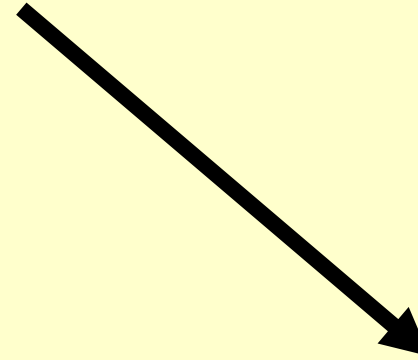
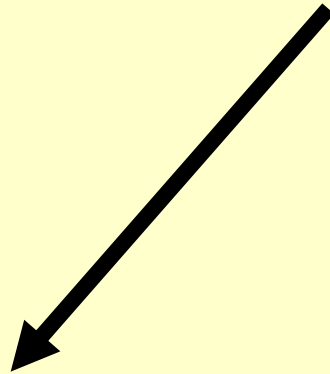
**AKTIVIERUNG +
DIFFERENZIERUNG**



**ANTWORT
(EFFEKTORFUNKTIONEN
+ GEDÄCHTNIS)**



Immunologische Erkennung mit Erkennungsmolekülen (**Rezeptoren**)



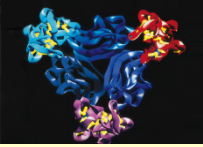
Angeborene Immunität

allgemeine mikrobielle
Molekülmuster

(„pattern recognition receptors“)

Erworbene Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)



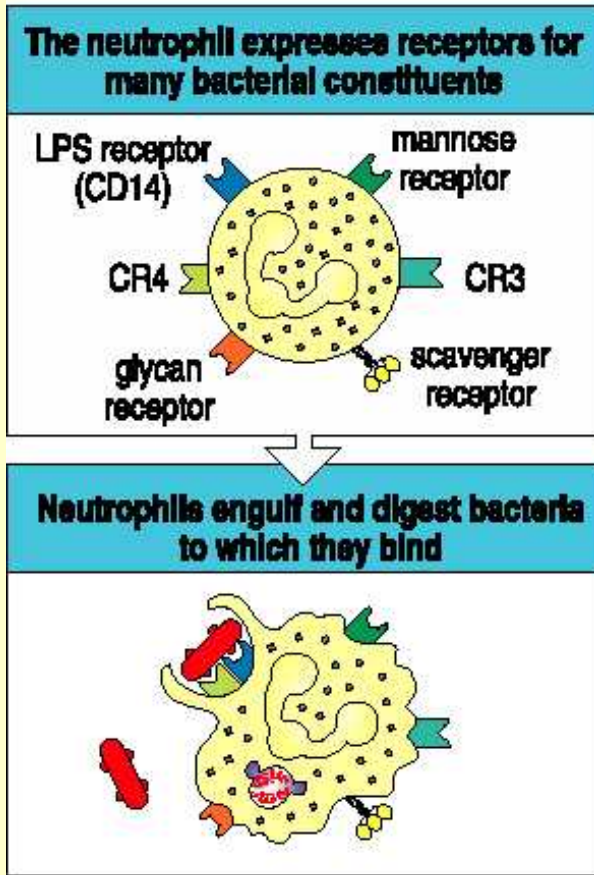
Erkennungsmoleküle

	Angeborene Immunität	Erworbene Immunität
Specificity	<p>For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS)</p> <p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p>	<p>For structural details of any molecules (antigens)</p> <p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p>
Receptors	<p>Encoded in germline (pattern recognition receptors)</p> <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p>	<p>Encoded by lymphocyte genes produced by somatic recombination</p> <p>Ig</p> <p>TCR</p>
Distribution of receptors	Non-clonal	Clonal

Table 4-1

Mustererkennungsrezeptoren der Phagozyten-Zellen

Figure 8.8



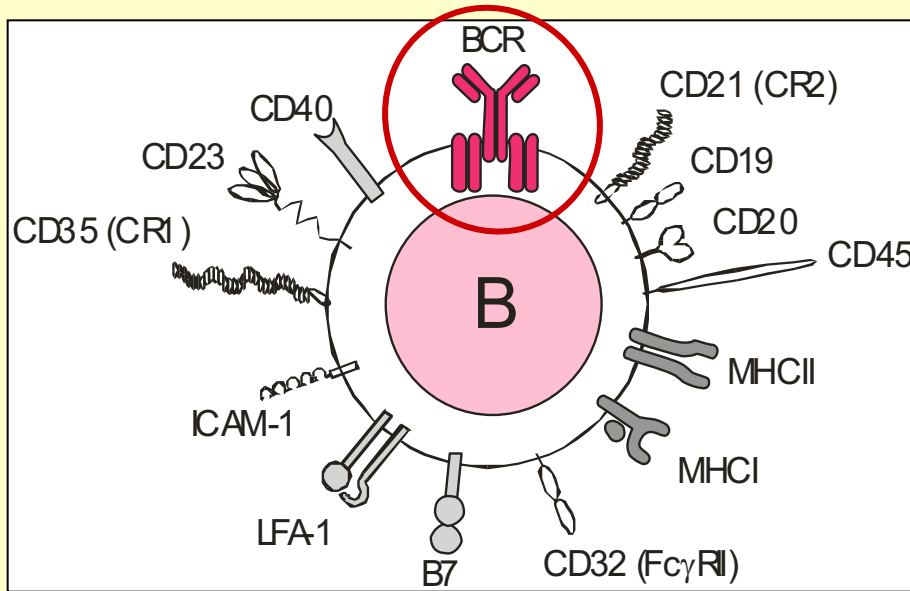
© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

PRR= **P**attern **R**ecognition **R**eceptors
(Mustererkennungsrezeptoren)

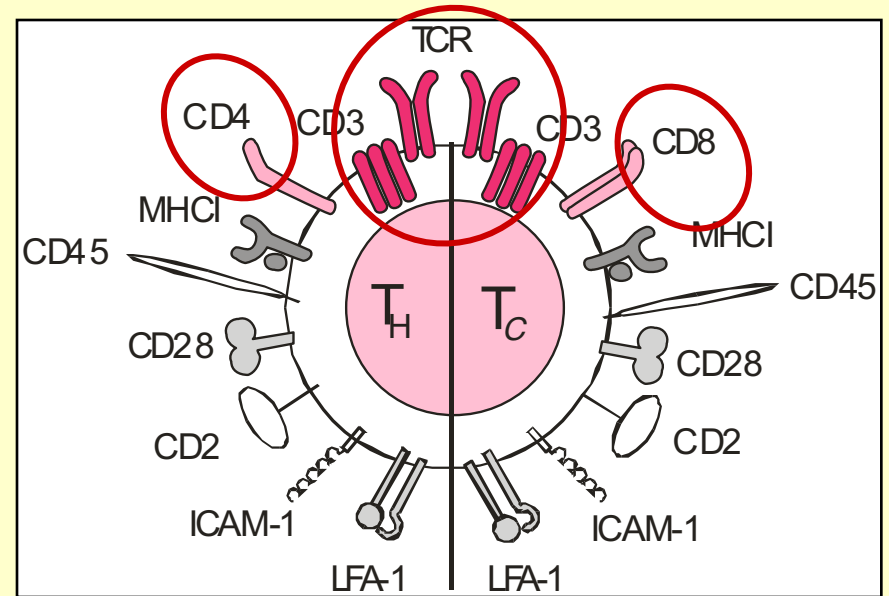
PAMP=**P**athogen **A**ssociated **M**olecular
Patterns

Mannose-Rezeptor
LPS-Rezeptor (CD14)
Glycan-Rezeptor
Komplement-Rezeptore (CR)
Scavenger-Rezeptor
Toll-like-Rezeptoren= TLR

Antigen-Rezeptoren der Lymphozyten



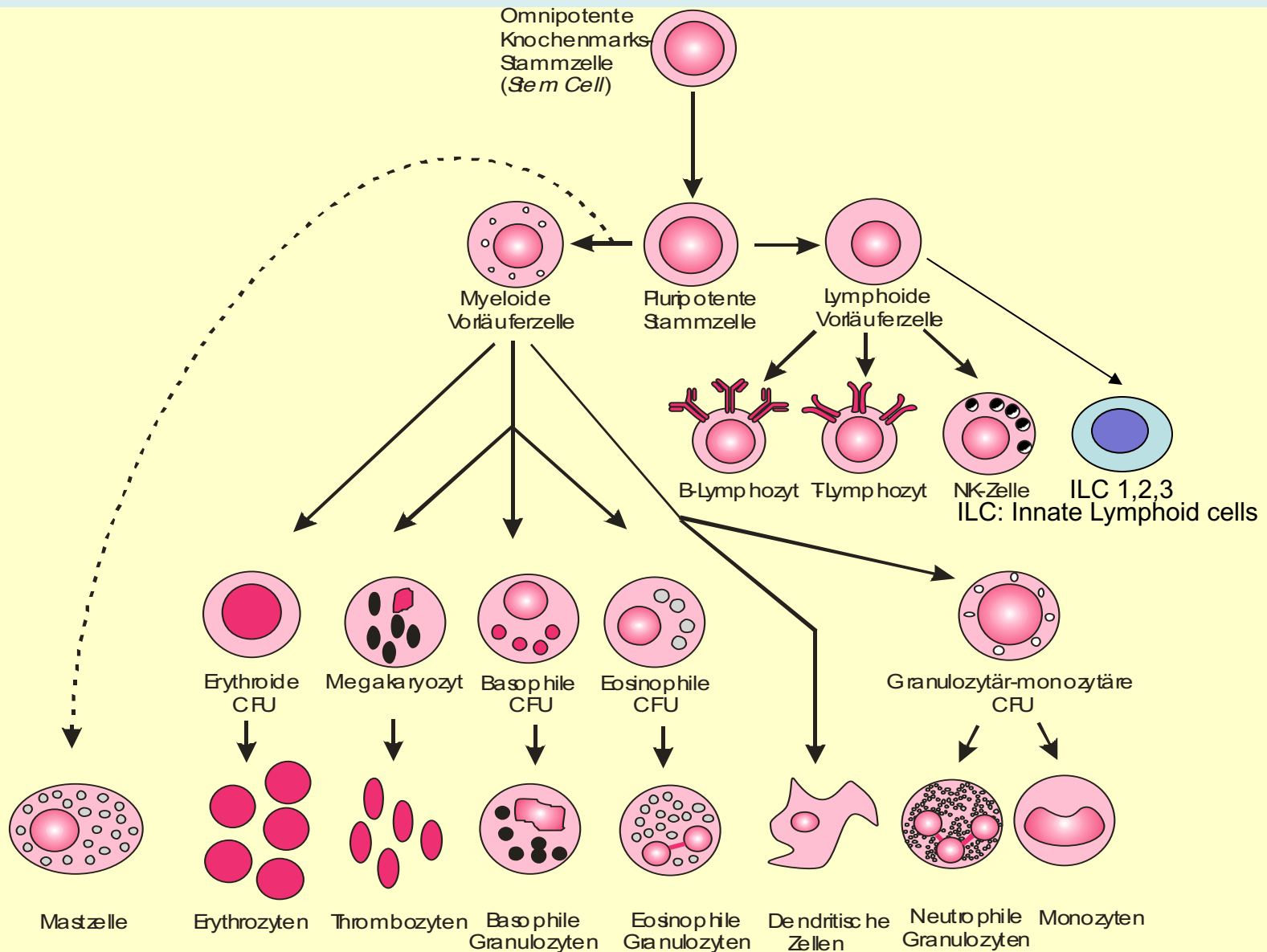
BcR= B-Zellrezeptor



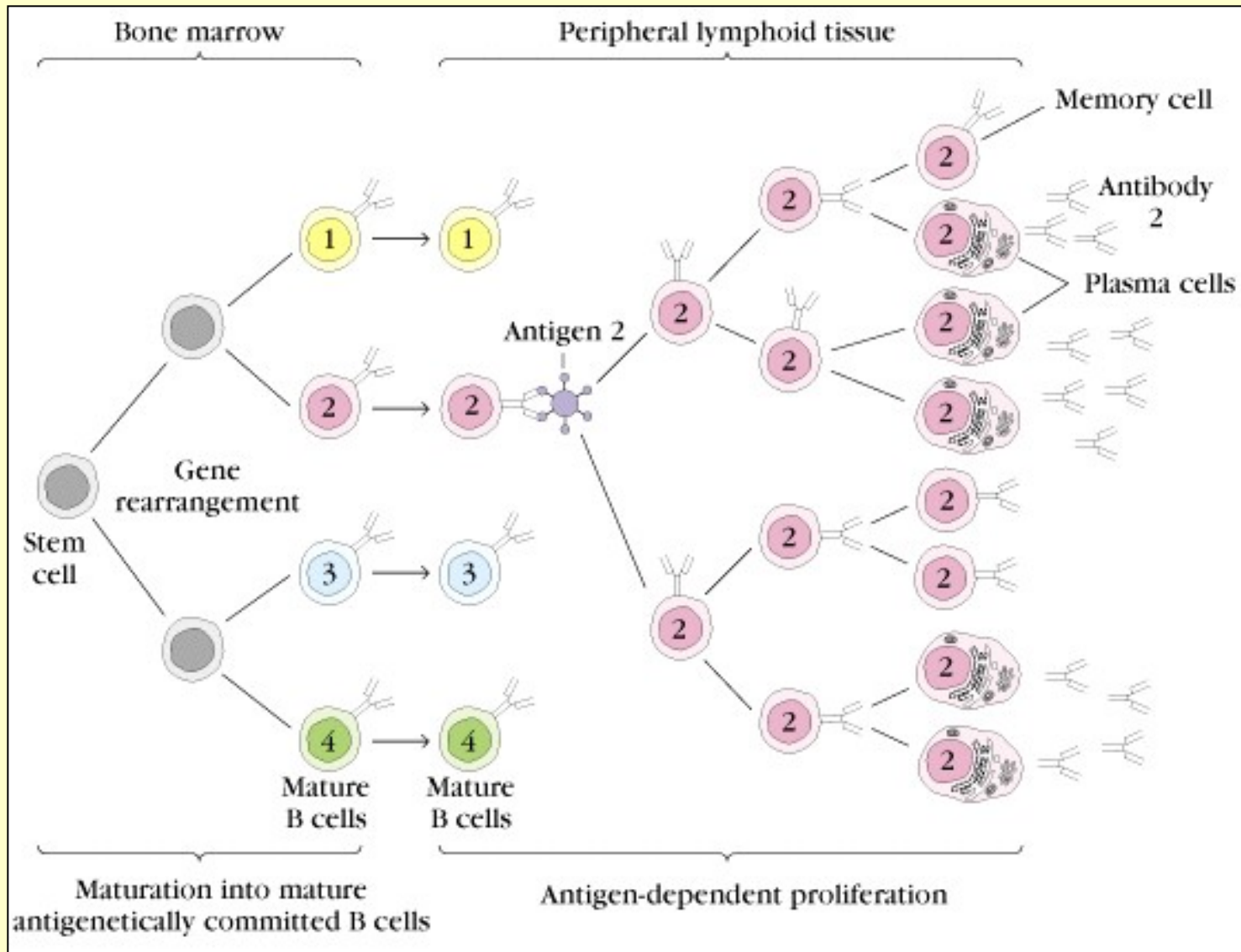
TcR= T-Zellrezeptor

BcR und TcR sind die Antigen-Rezeptoren, welche von Zelle zu Zelle unterschiedlich aufgebaut sind. Jeder Antigenrezeptor erkennt und bindet nur ein spezielles Antigen (EPITOP)

Stammbaum der Zellen des Immunsystems



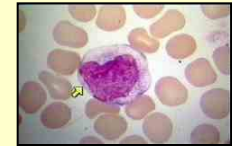
Lymphozytendifferenzierung



Funktionelle Aufteilung der Zellen des Immunsystems

1. Antigenpräsentierende Zellen: = APC

„professionell“ – dendritische Zellen (DC), Makrophagen, B-Zellen
“transitorisch“ – aktivierte Endothelzellen

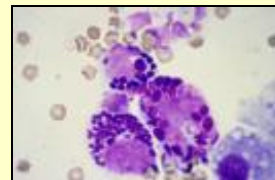
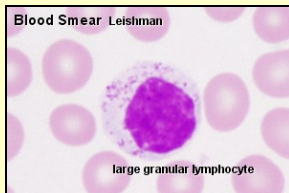


2. Antigen-erkennende Zellen: T- und B-Lymphozyten mit antigenspezifischen Rezeptoren

3. Effektorzellen:

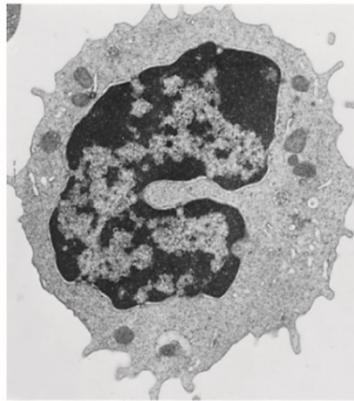
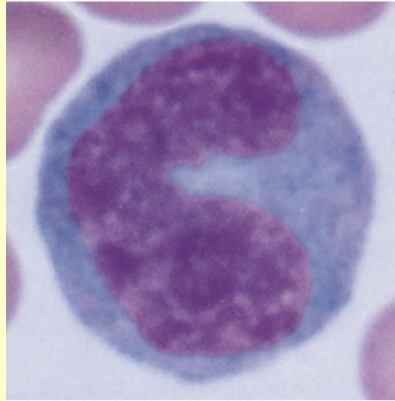
Spezifische: T-zytotoxische- und Helfer T-Zellen, Plasmazellen

Angeborene: NK-Zellen (LGL), Granulozyten, Mastzellen, Monozyten /Makrophagen

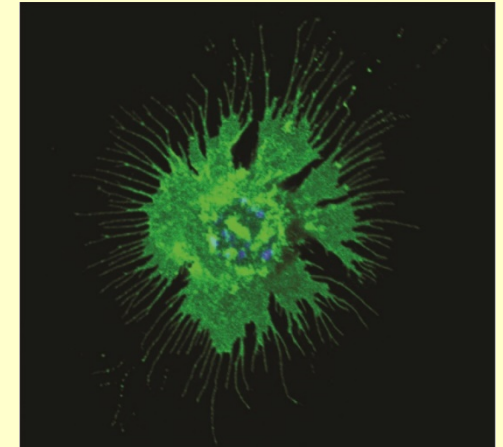
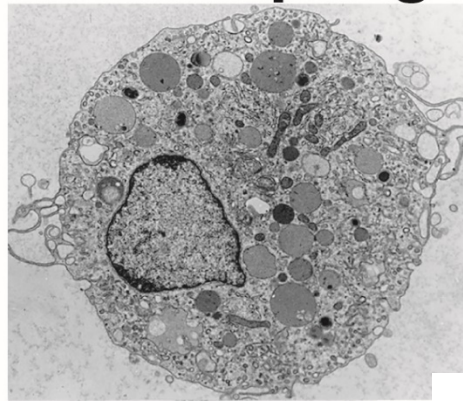


Antigenpräsentierende Zellen: = APC

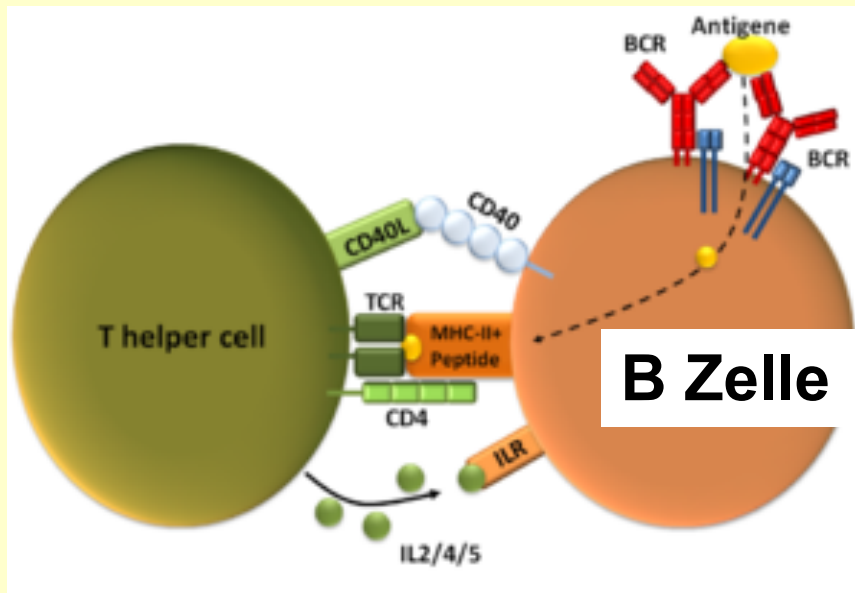
Blood Monocytes



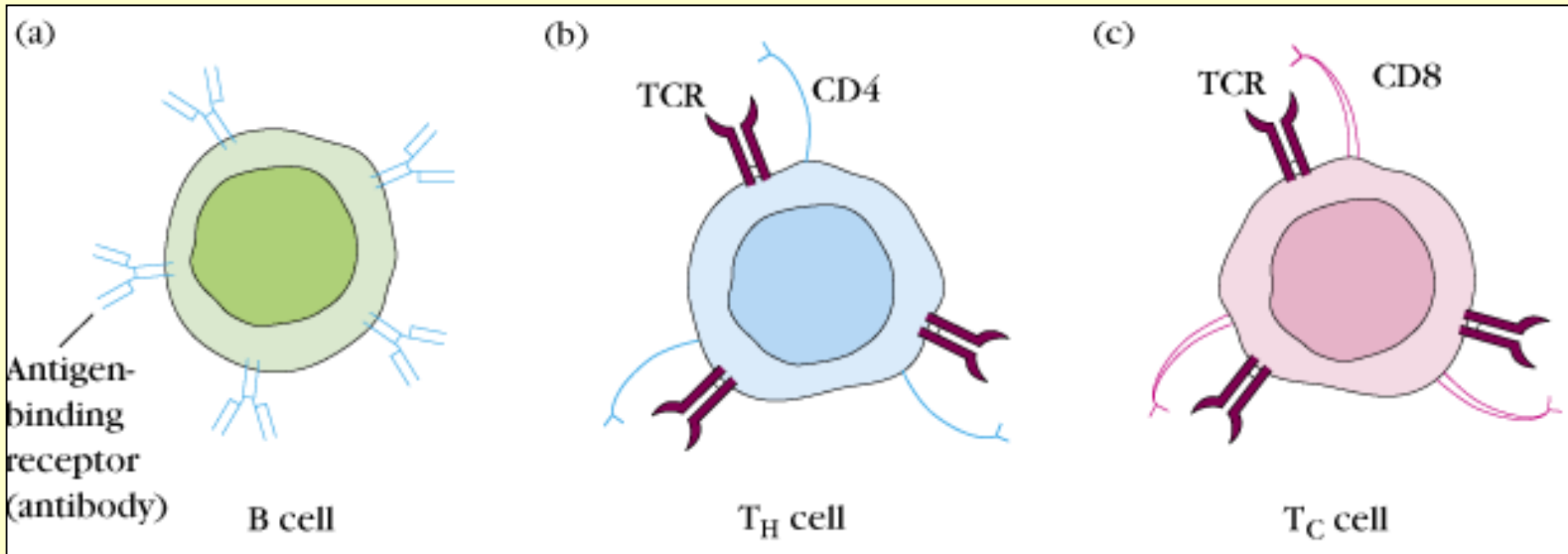
Activated tissue macrophage



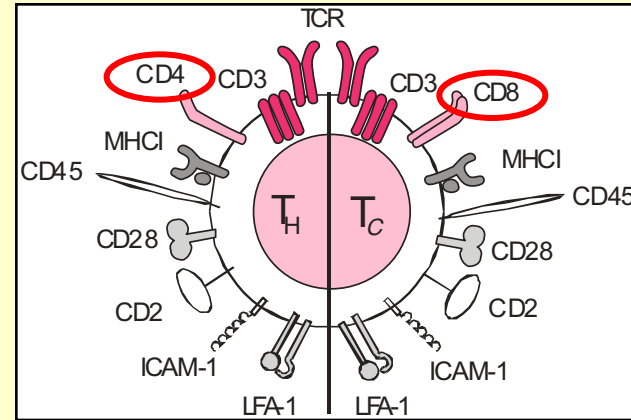
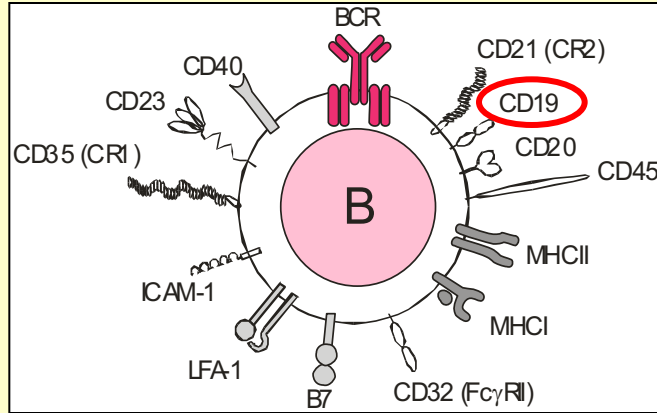
dendritische Zelle (DC)



Die Zellen des adaptives Immunsystems: Lymphozyten



CD Markers der Lymphozyten: „Differenzierungscluster“



Zellgruppen können auf Grund des selben Zelloberflächenmoleküls „CD“-s differenziert werden.

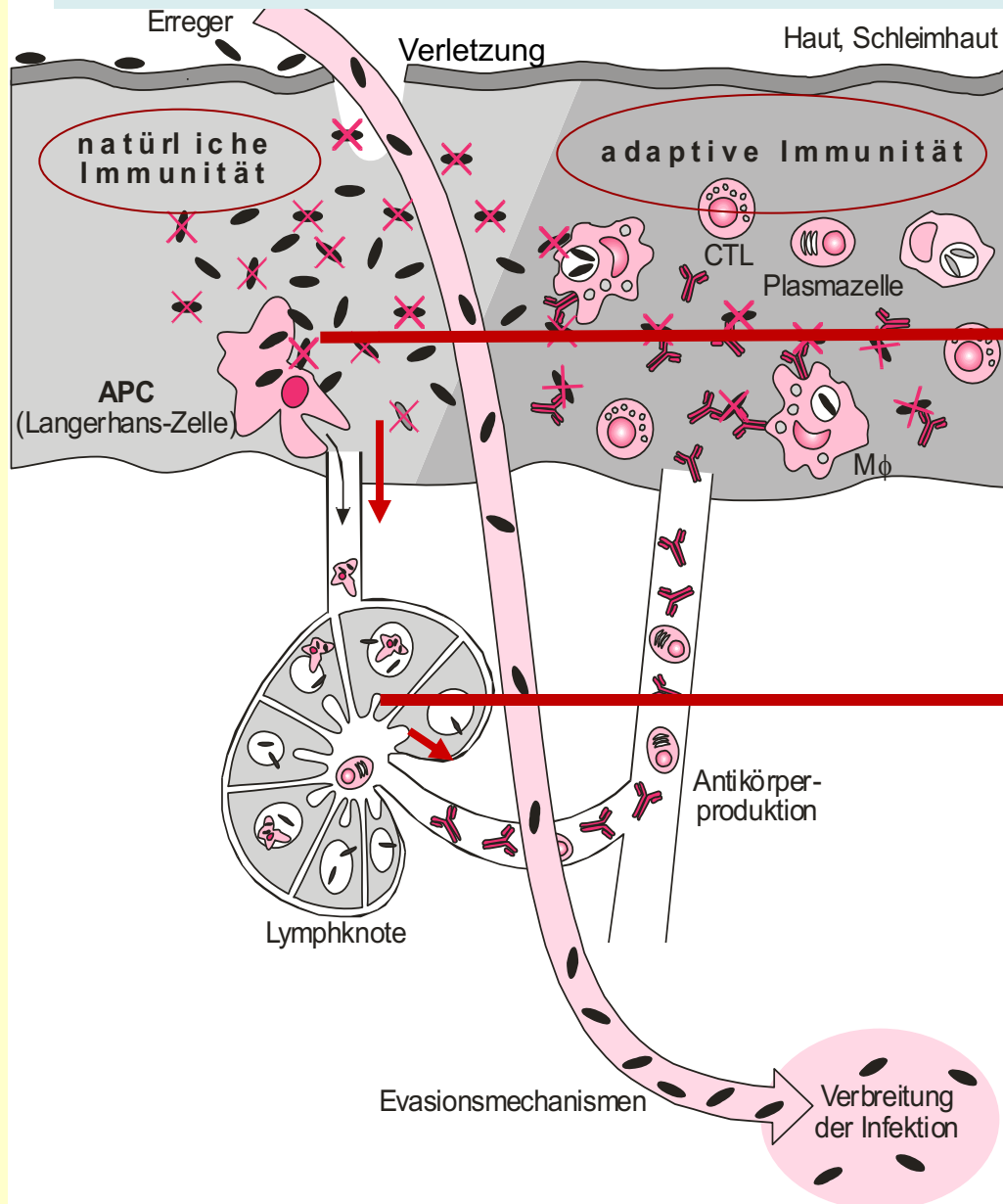
Diese Moleküle werden mit den Buchstaben „CD“ und einer Zahl beschrieben, zum Beispiel CD1 oder CD2.

Die Anzahl der CD-Antigene ist heute mehr als 340. Die Liste der wichtigsten CD-Antigene findet sich in Handbüchern.

Die drei Verteidigungslinien des Immunsystems:

1. Anatomische Sperren → Barrierefunktion von Haut und Schleimhaut (Mucus)
2. Entzündliche Antwort
3. Spezifische Immunantwort

Die drei Verteidigungslinien des Immunsystems:



1. Anatomische Sperren

2. Entzündliche Antwort

→ angeborene/natürliche Immunität

3. Spezifische Immunantwort

→ erworbene/adaptive Immunität

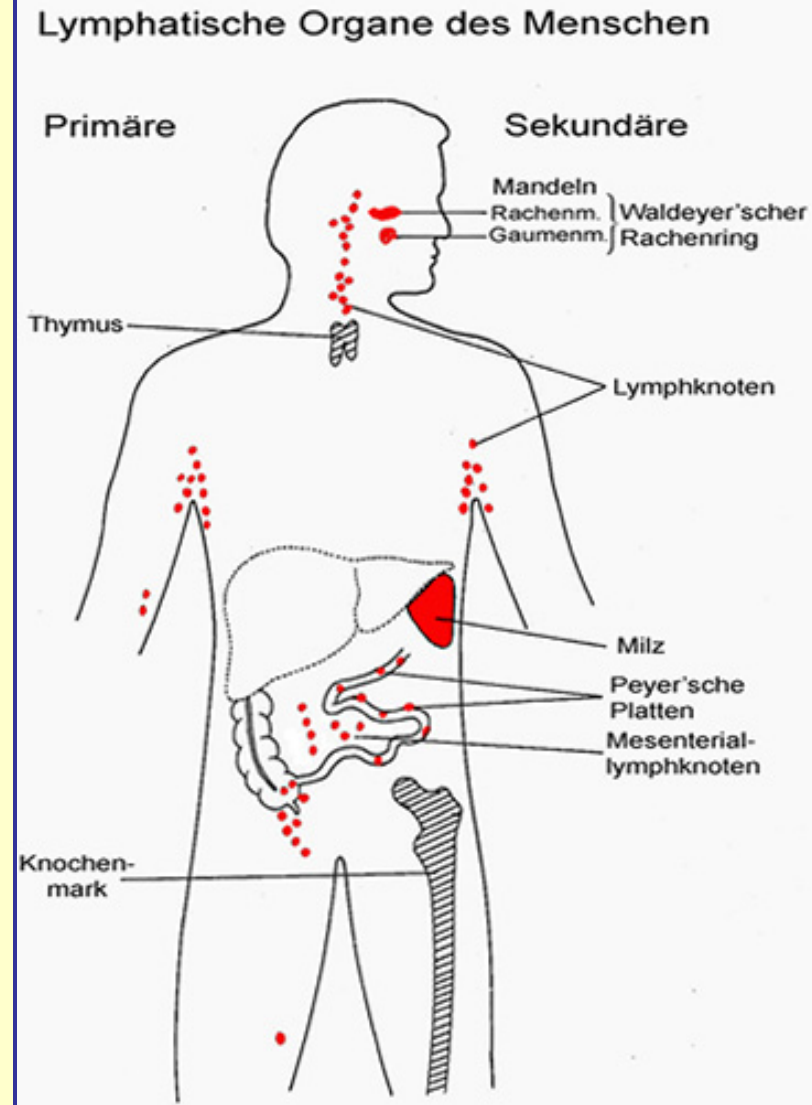
Organe des Immunsystems

Primäre (zentrale)

- Knochenmark
- Thymus
- (Embryonale Leber)

Sekundäre (periphere)

- Lymphknoten
- Milz
- **MALT** (mucosaassoziierte lymphatische Gewebe)
- **SALT** (hautassoziierte lymphatische Gewebe)

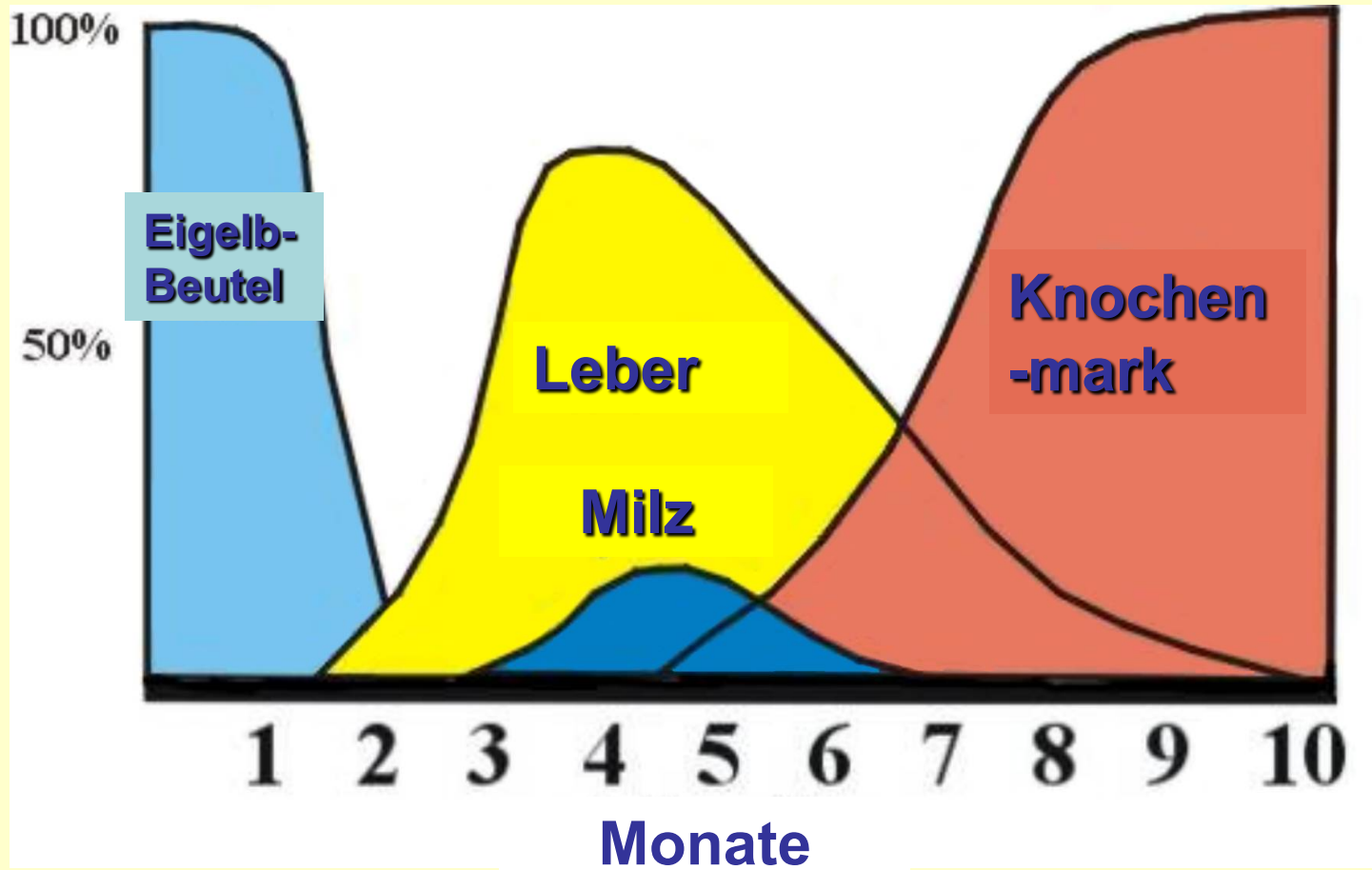


Primäre lymphatische Organe

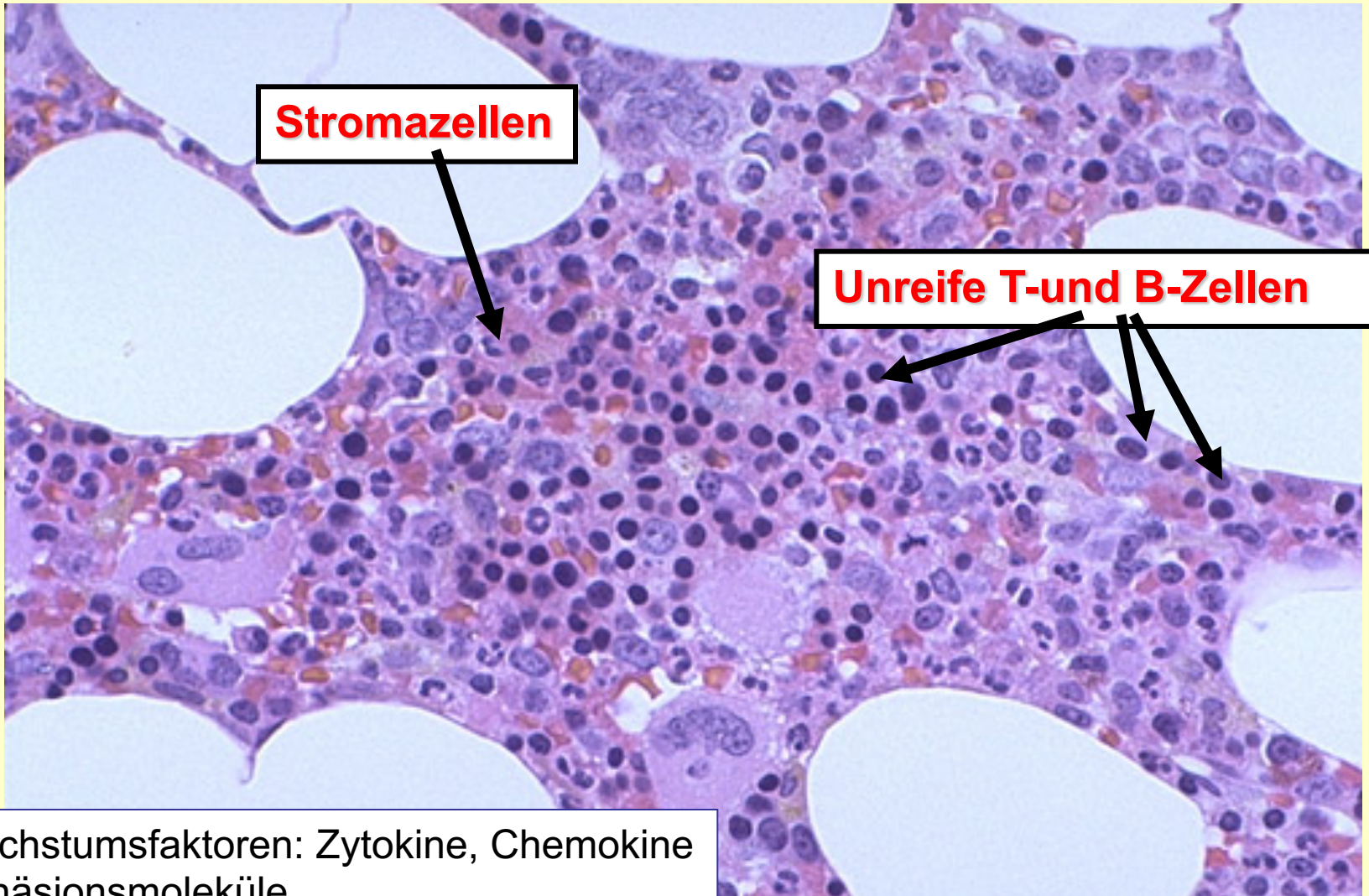
Knochenmark

Thymus

Hämatopoese im embryonalen Leben



Knochenmark (HE)



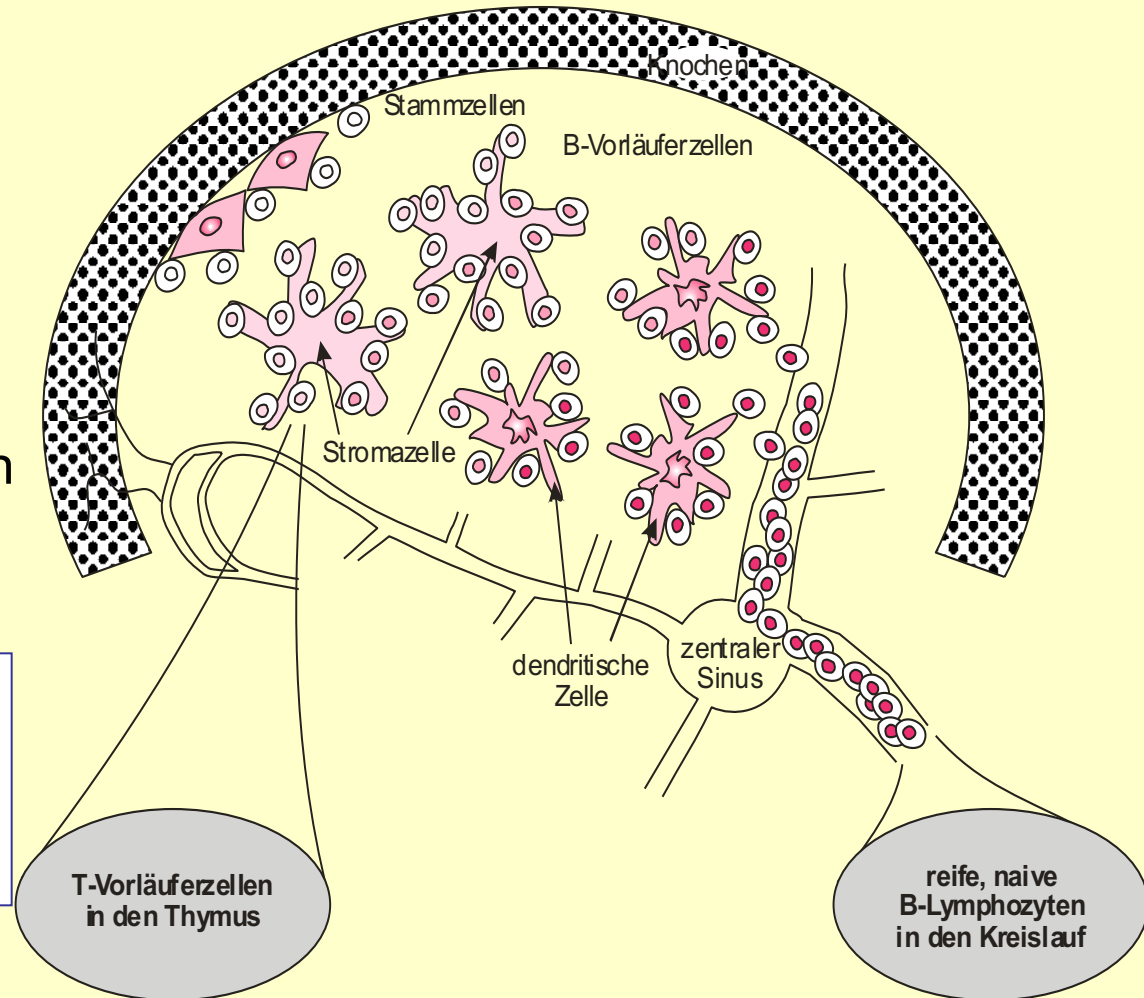
Wachstumsfaktoren: Zytokine, Chemokine
Adhäsionsmoleküle

Die Entwicklung der Lymphozyten im Knochenmark

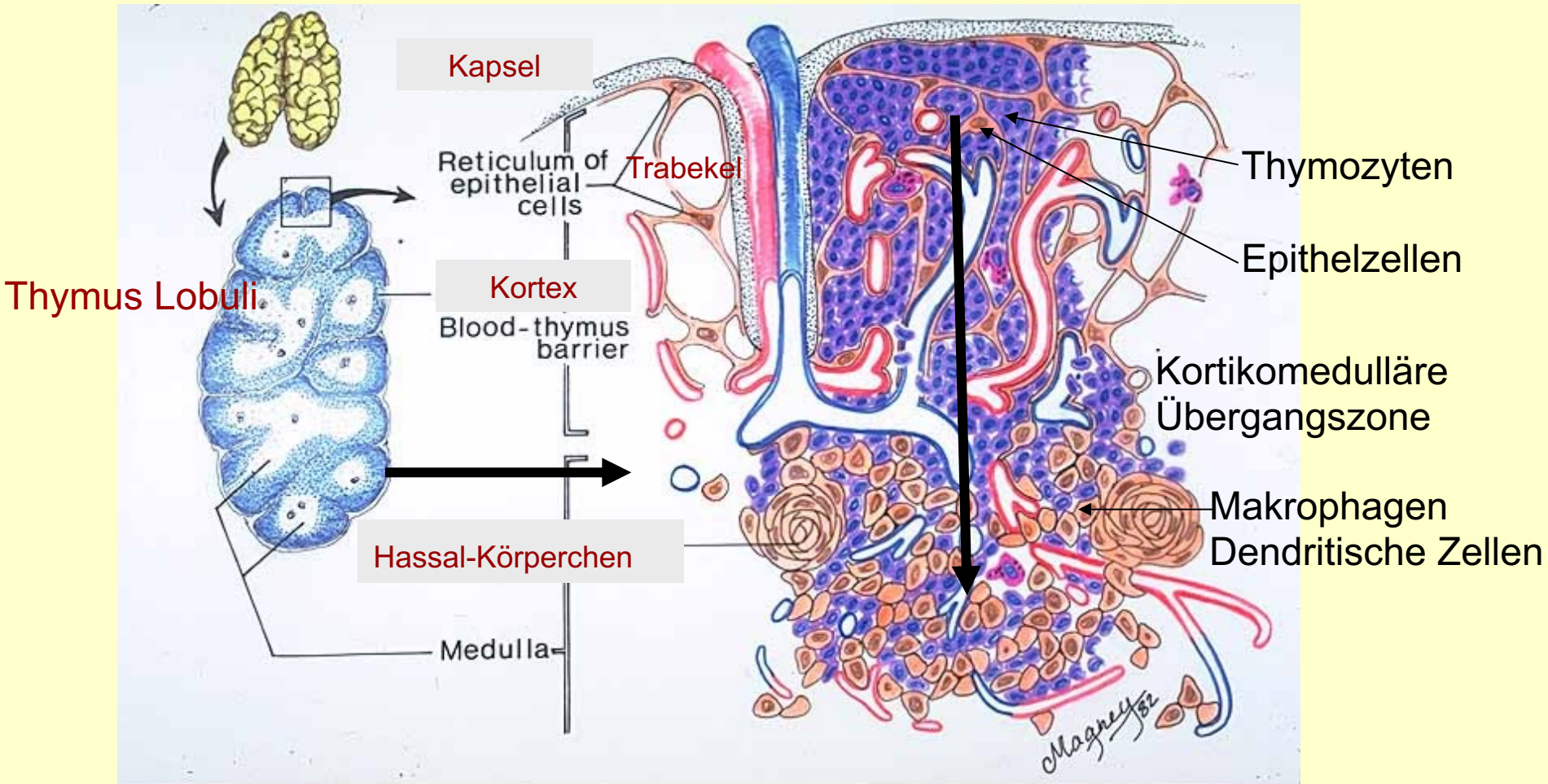
Reife, naive B-Zellen, und T-Vorläuferzellen stammen aus dem Knochenmark

Die T-Vorläuferzellen wandern sich dann im Thymus um ihren Reifung dort zu beenden

Stromazelle:
Wachstumsfaktoren: Zytokine,
Chemokine
Adhäsionsmoleküle



Struktureller Aufbau des Thymus



Periphere (sekundäre) lymphatische Organe

Lymphknoten

Milz

MALT, SALT

Der Lymphknoten

Der Kortex:

In den **primären Follikeln** sind hauptsächlich B-Zellen und Makrophagen lokalisiert. In den **sekundären Follikeln** findet die Proliferation der **aktivierten B-Zellen** statt.

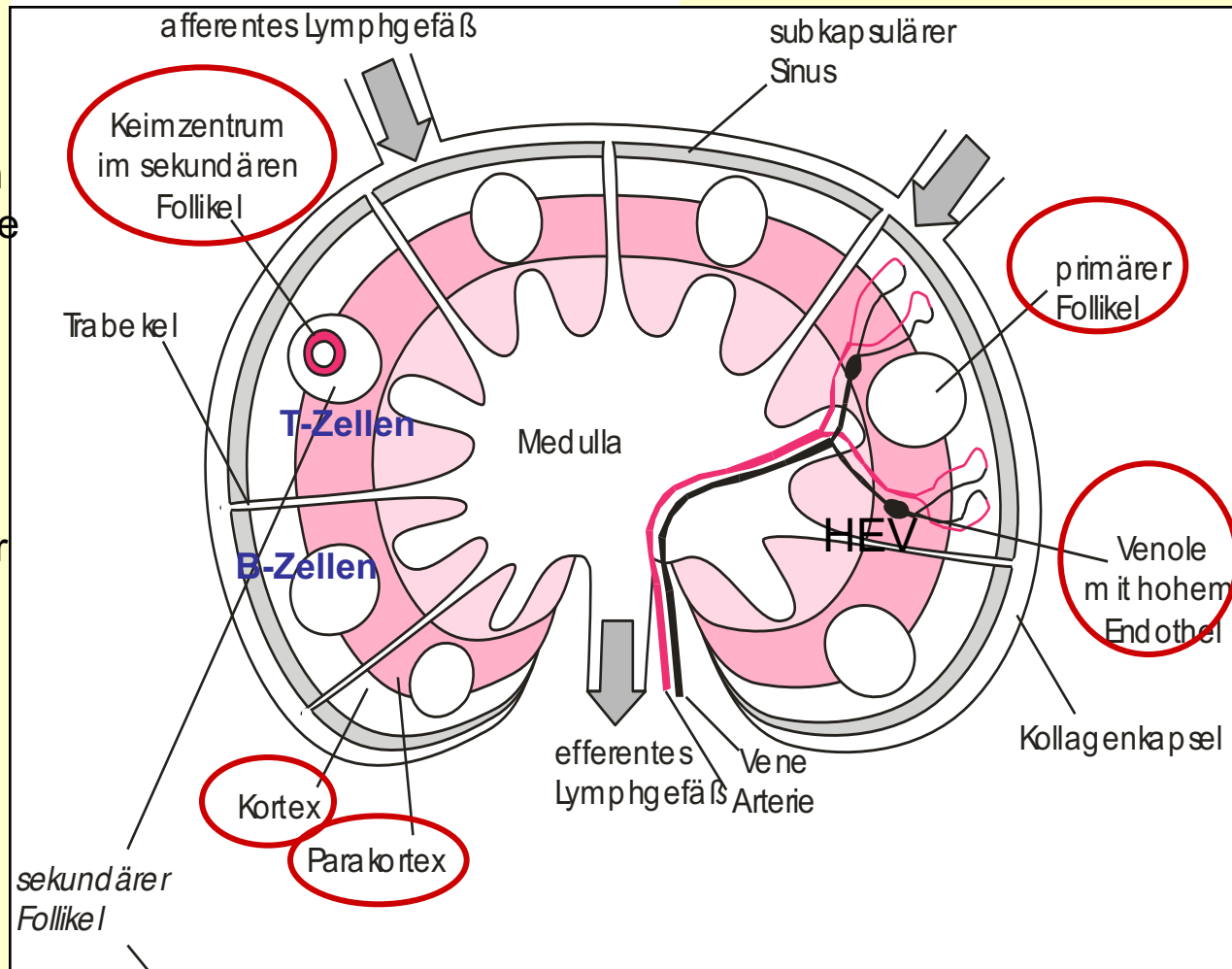
Der Parakortex:

T-Zellen befinden sich in dieser Region.

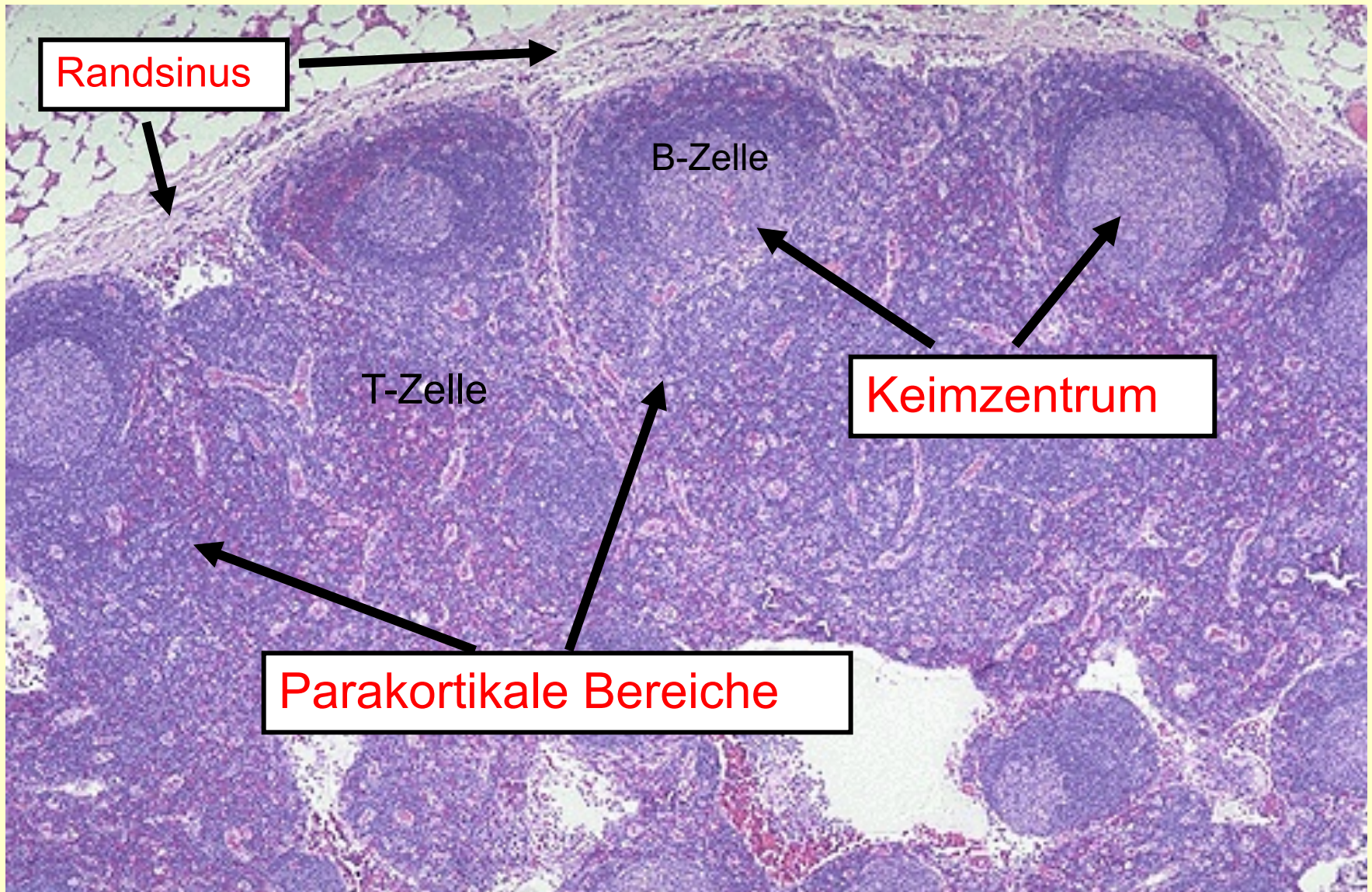
Die Medulla:

Überwiegend sind in dieser Region **Makrophagen** und Antikörper-produzierende **Plasmazellen** vorhanden.

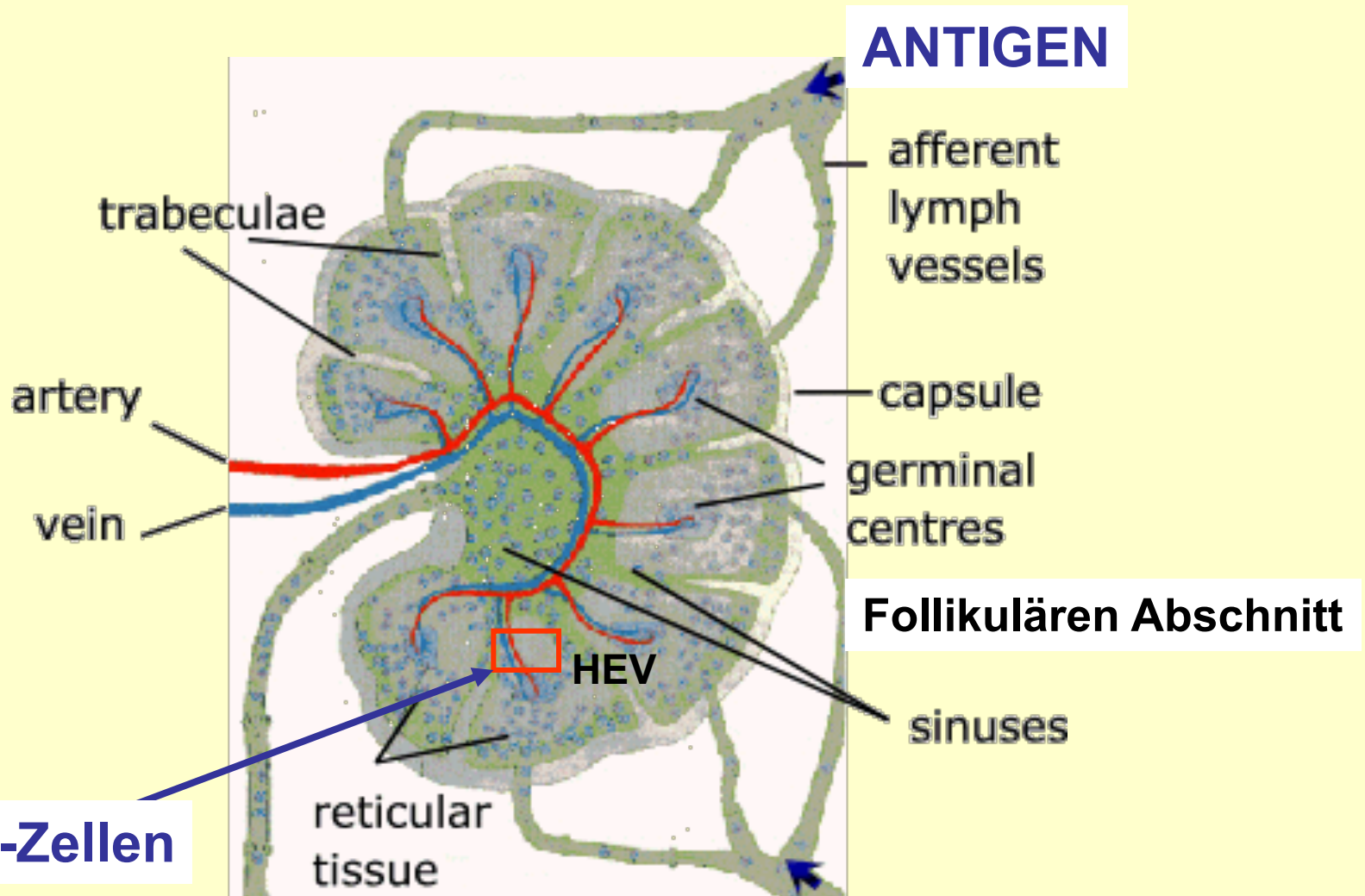
Extrazelluläre Gewebeflüssigkeit= Lymphfluss



Lymphknoten (HE)



Antigen gelangt Lymphknoten mit Lymphe



ANTIGEN

afferent lymph vessels

capsule

germinal centres

Folikulären Abschnitt

sinuses

HEV

reticular tissue

trabeculae

artery

vein

T und B-Zellen

Parafolikulären Abschnitt

Die Milz

Anatomie:

Sie ist von einer Organkapsel umgeben und hat keine lymphatische Zirkulation

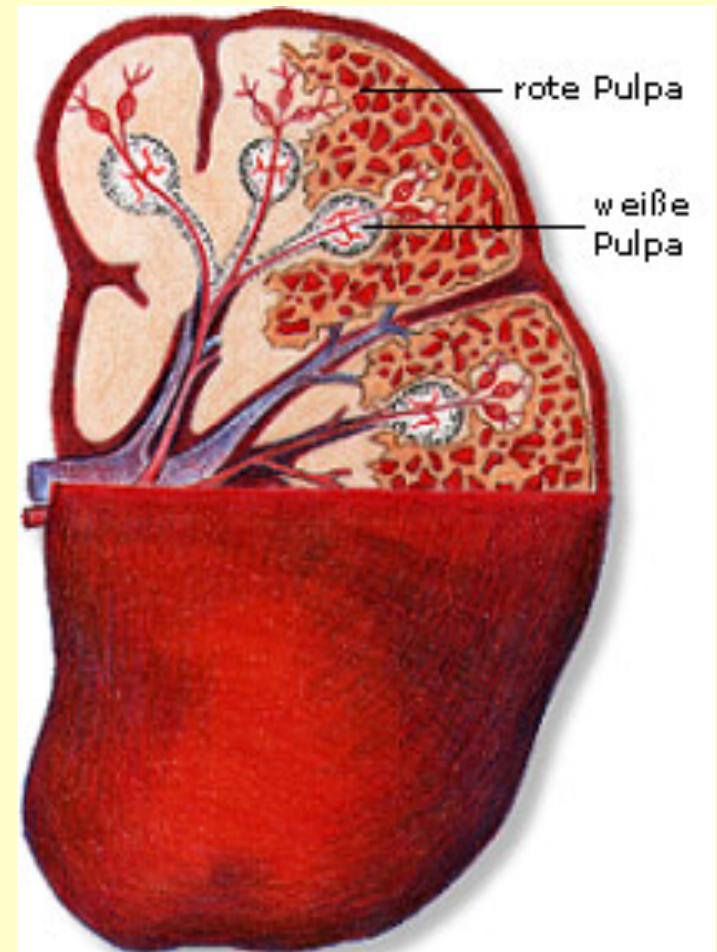
Weißer Pulpa (lymphatische Zellen)

Rote Pulpa (Blutzellen, Makrophagen, Plasmazellen)

Funktionen:

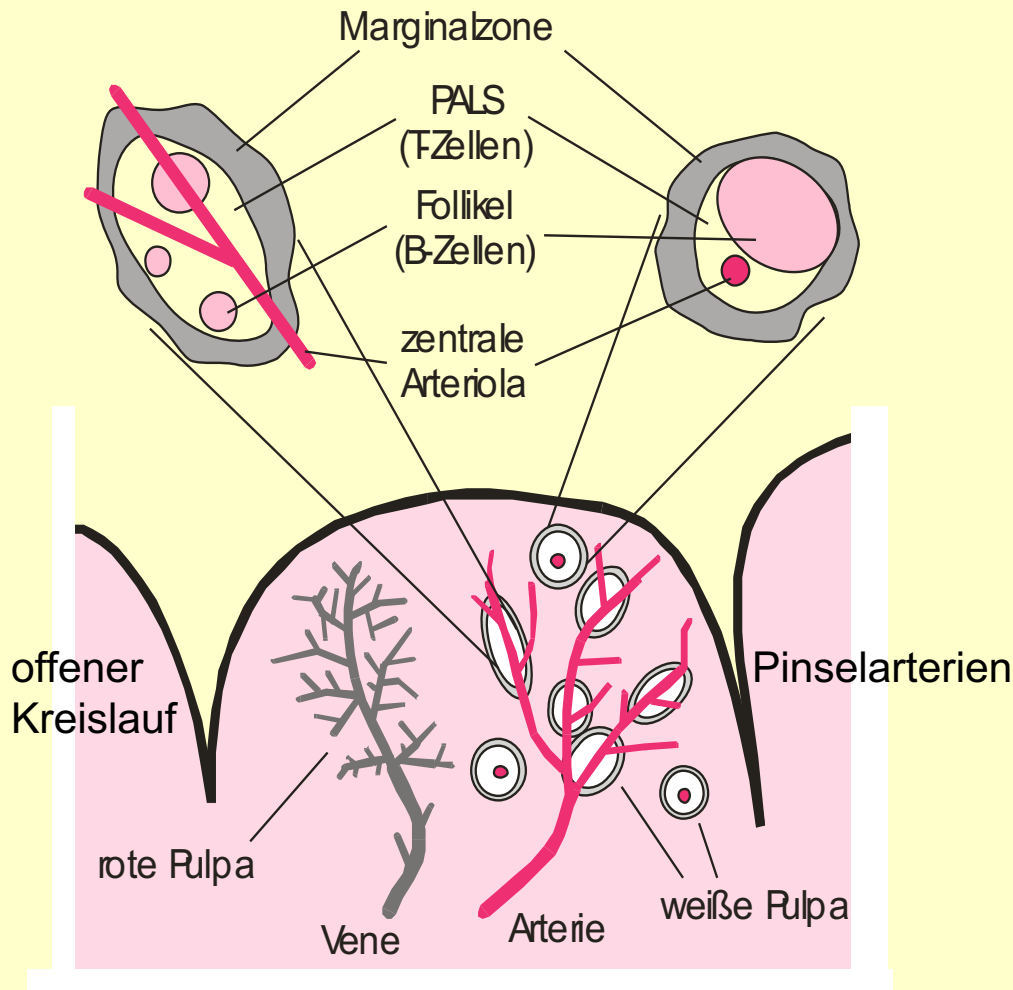
Abbau der überalterten oder durch Membran- und Enzymdefekte geschädigte Blutzellen

Blutbildung im embryonalen Alter
Prägung der Lymphozyten und Leukozyten
(für die spezifische und unspezifische Abwehr)



Die Milz:
Blutmauserung und Antigenpräsentation

Struktur der weißen Pulpa in der Milz



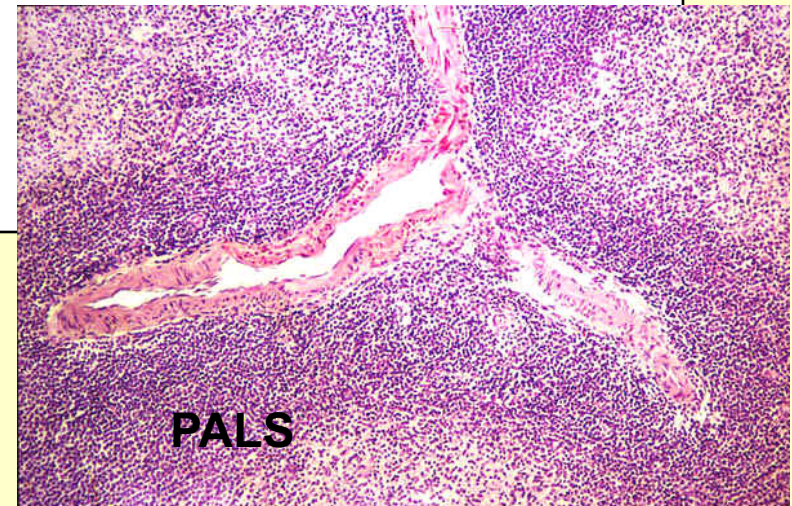
-PALS: -periarteriolarer Lymphknoten

- Die zentralen Arteriolen sind von PALS-Regionen umgeben (T-Zellen)

- Die lymphatischen Follikeln (B-Zellen) befinden sich neben der PALS-Region

Die weiße Pulpa

- besteht aus Immunzellen, welche Arteriolen umkleiden; man unterscheidet
- periarterielle lymphatische Scheiden (PALS), die vor allem aus T-Lymphozyten bestehen und die Zentralarterien (siehe unten) umgeben, und
- Lymphfollikel (Malphigi-Körperchen, Milzfollikel), die vorwiegend aus B-Lymphozyten bestehen und sich dort befinden, wo sich die jeweiligen Zentralarterien in Pinselarteriolen aufspalten (siehe unten);

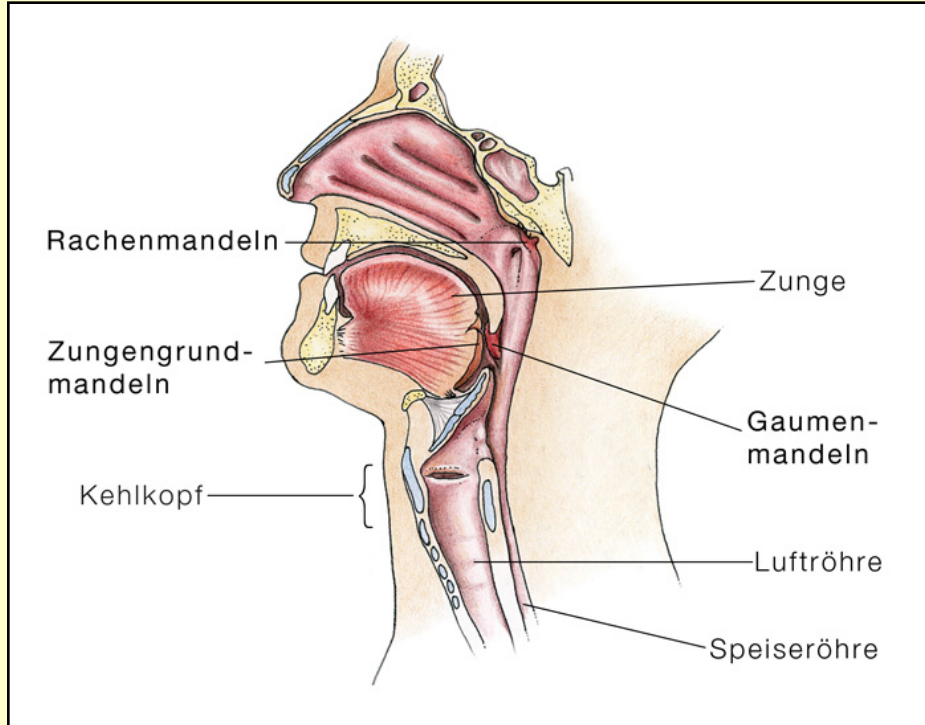


MALT: Mucosaassoziierte lymphatische Gewebe (tissue)

- o-MALT: organisierter Form → Immunantwort
- d-MALT: diffus Effektorgewebe

- GALT-Mukosa des Darmtraktes (gastrointestinaler Trakt)
Blinddarm, Peyer-Plaques in Dünndarm
- BALT-Mukosa in den Bronchien (respiratorischer Trakt)
- UALT- urogenitaler Trakt
- Waldeyerscher Rachenring: Nasopharyngeal-assoziierte lymphatische Gewebe (NALT)

Waldeyerscher Rachenring



Rachenmandeln,
Gaumenmandeln =
Nasopharyngeal-assoziierte
lymphatische Gewebe (NALT)

Hautassoziiertes Immunsystem (SIS oder SALT)

Spezielle strukturelle Elemente:

- Keratinocyten (Zytokinproduktion)
- Antigenpräsentierende Zelle : Langerhans-Zellen (dendritische Zellen), Makrophagen
- Effektorzellen: γ/δ T-Zellen, α/β T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten, Mastzellen

