

# **Grundlagen der Immunologie**

*Vorlesung 4.*

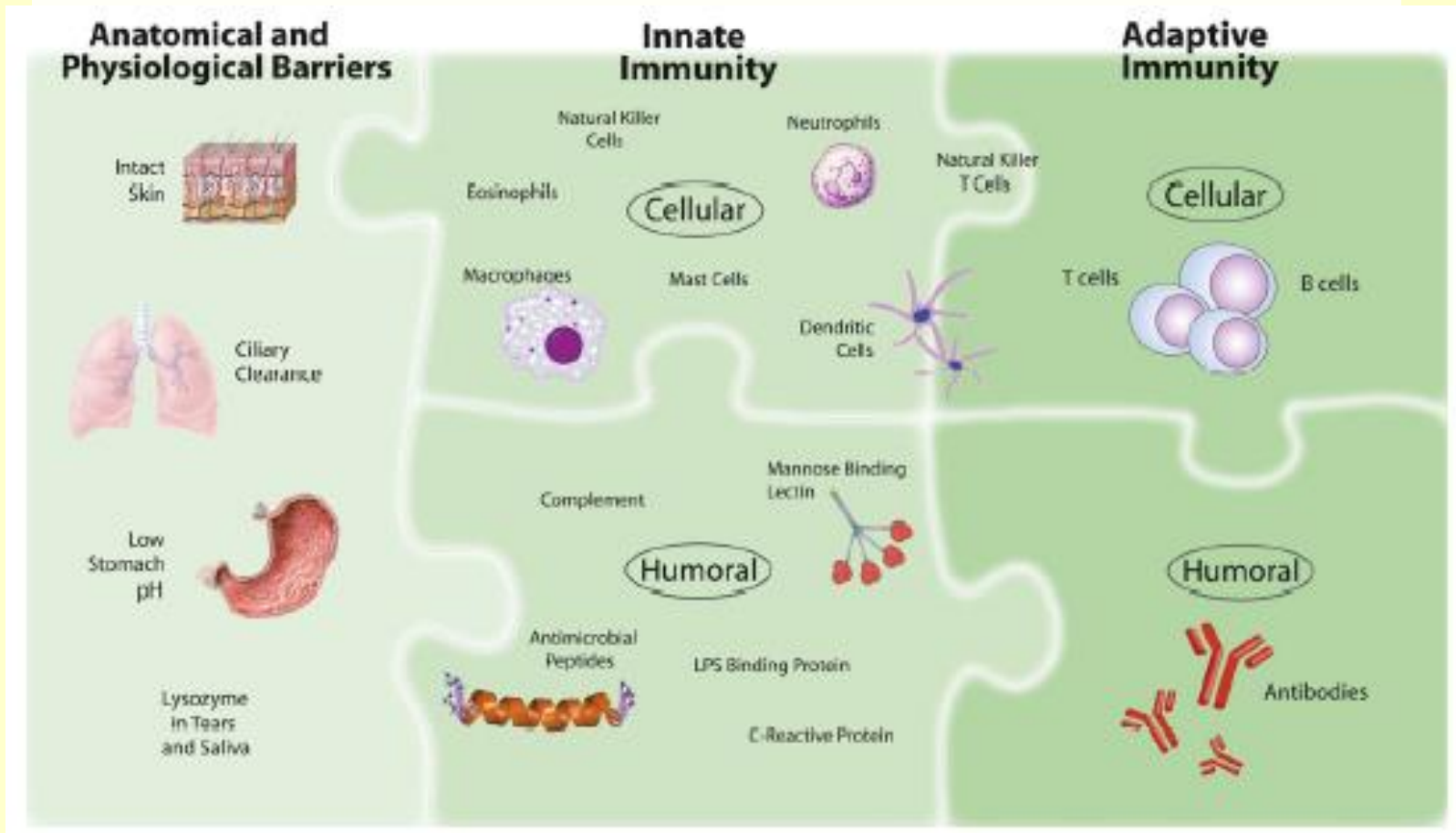
**Angeborene Immunität, Leukozyten-  
Migration**

**Péter Engelmann**

- Verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

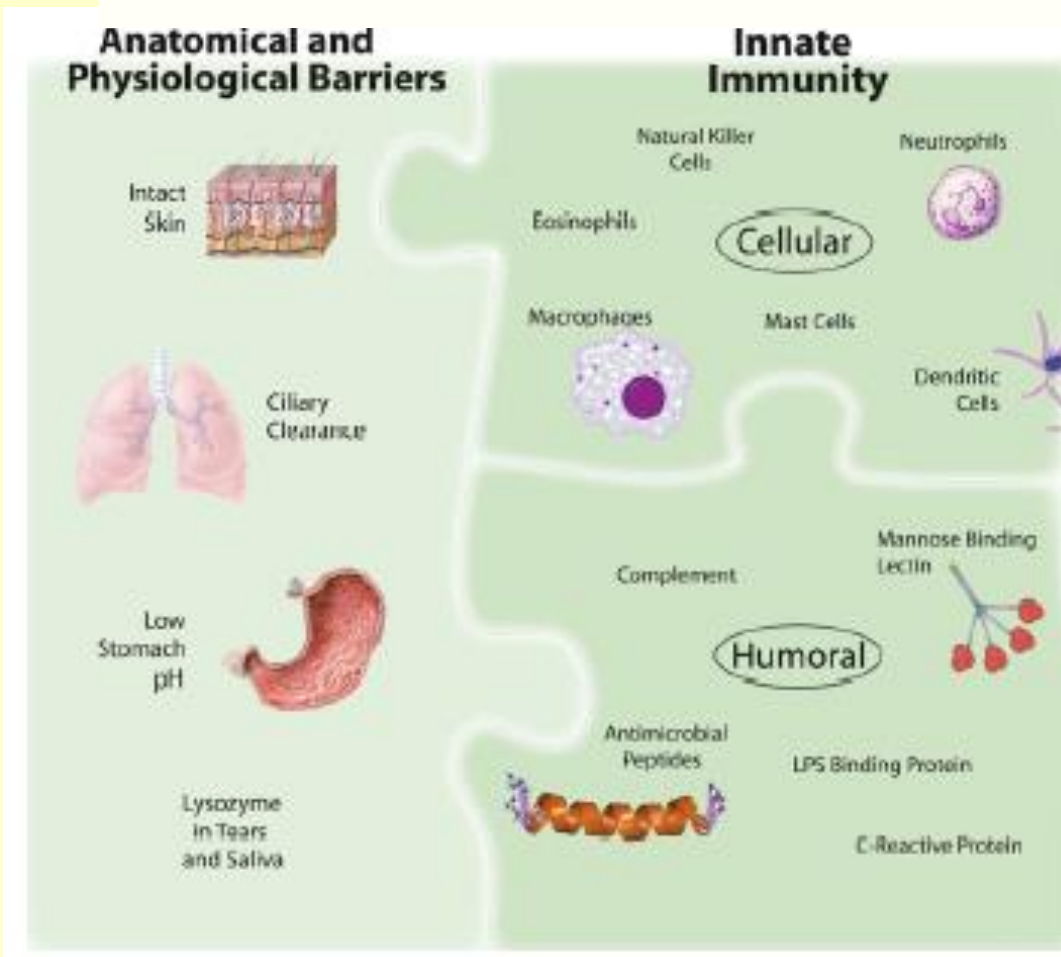
# Die Stufen von Immunantwort

- Anatomische „Sperren“
- Angeborene Immunität, Entzündung
- Adaptive/erworbene Immunität

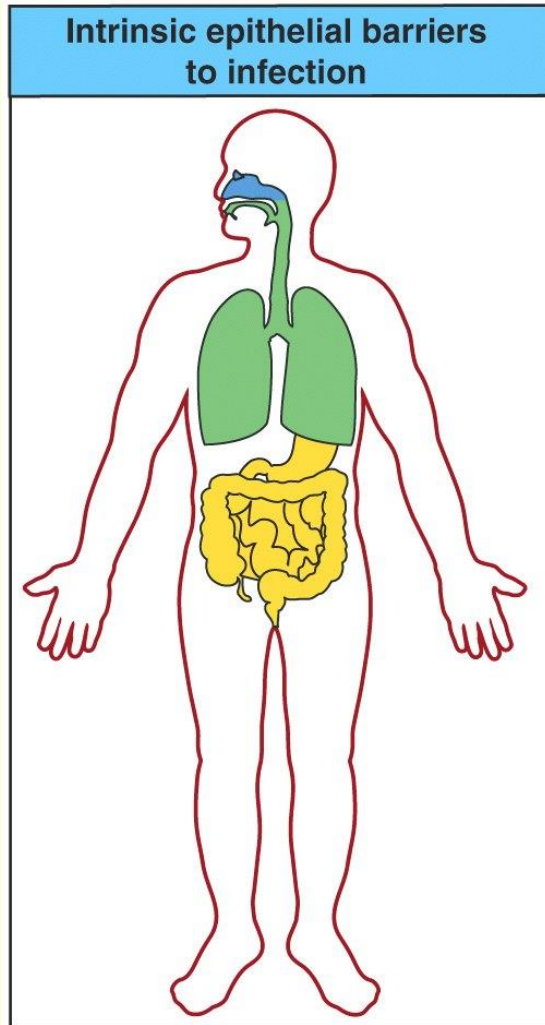


# Die Stufen von Immunantwort

- Anatomische „Sperren“
- Angeborene Immunität, Entzündung
- Adaptive/erworbene Immunität



# I. Die erste Verteidigungslinie: anatomische und physiologische Barrieren

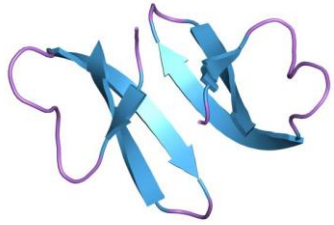


Intrinsic epithelial barriers to infection	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	
Chemical	Fatty acids	Low pH		Salivary enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	Antibacterial peptides			
Microbiological	Normal flora			

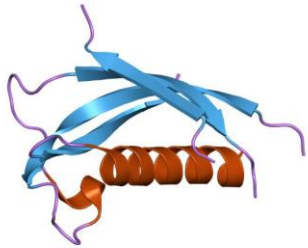
1. Mechanischer Schutz
2. Leicht saures Milieu
3. Normale Mikroorganismusflora
4. Antimikrobielle Faktoren
5. Zilien (Wimperärchen)

Figure 2-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

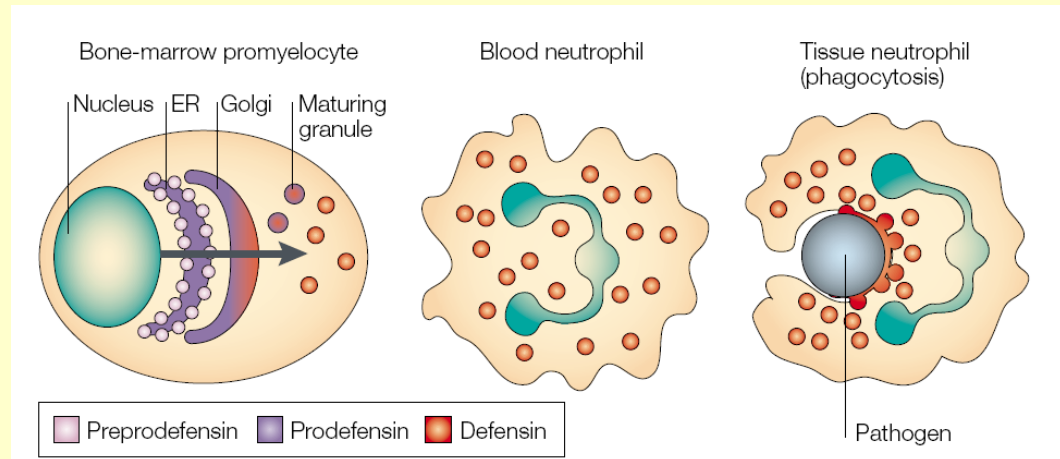
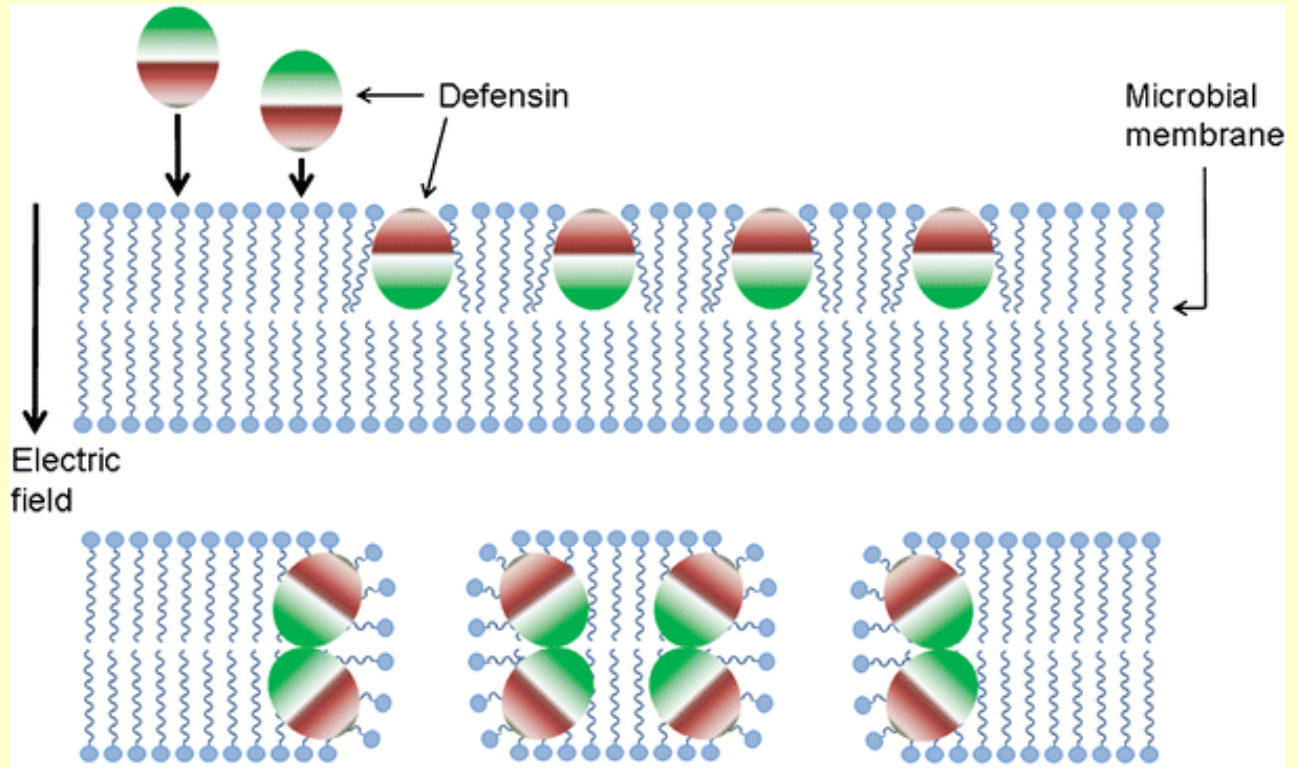
# Antimikrobielle Peptiden



**Defensine**



**Cathelicidine**



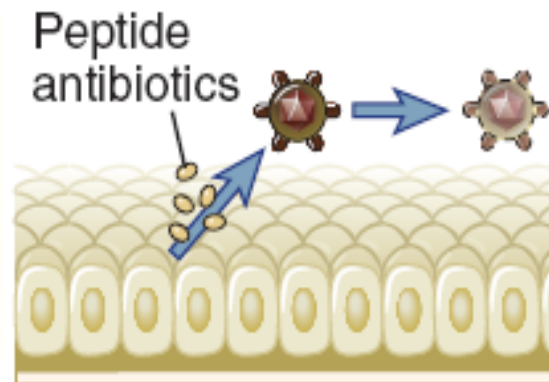


# Die Rolle von epithelischen Sperren

**Physikalische  
Barrieren gegen die  
Infektion**

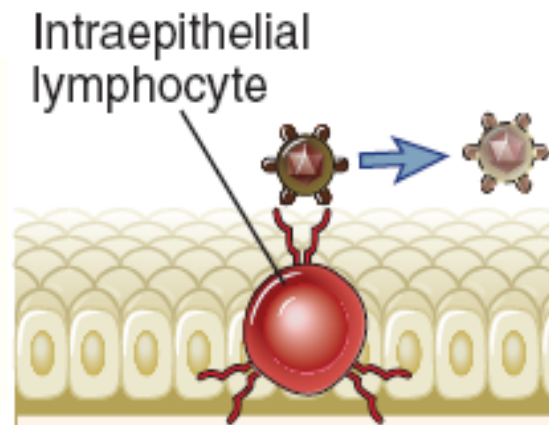


**Vernichten die  
Mikroben mit lokale,  
produzierte  
antimikrobielle  
Peptiden**



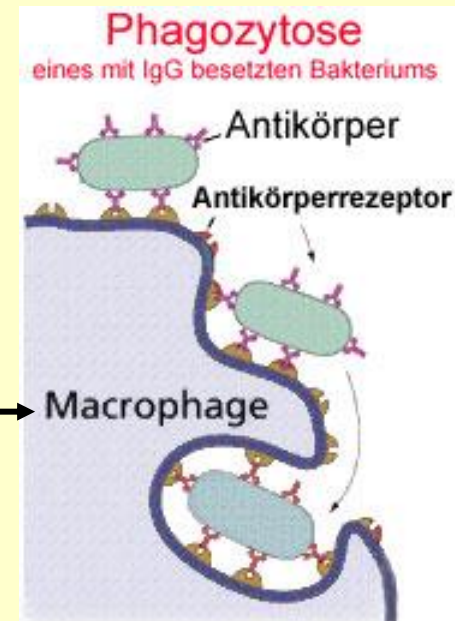
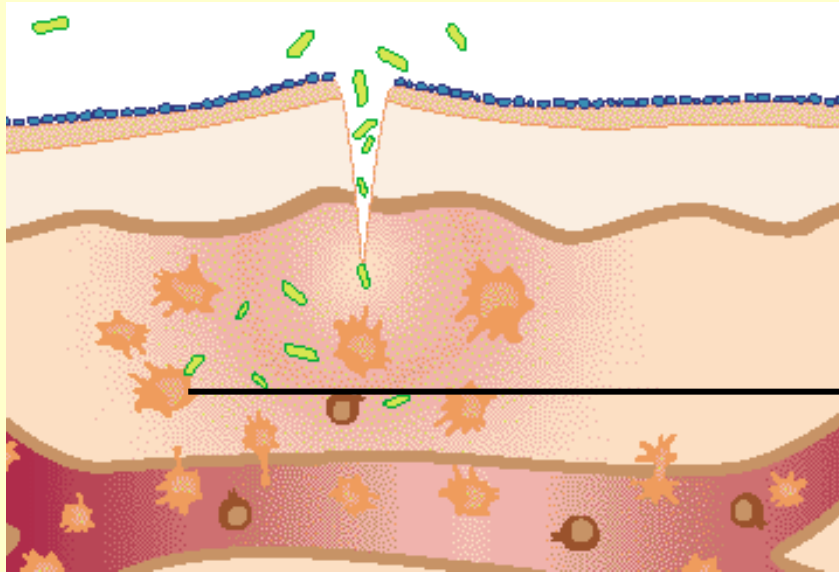
**Defensine,  
Cathelicidine**

**Intraepithelische  
Lymphozyten  
vernichten die  
Mikroben und die  
infizierte Zelle**

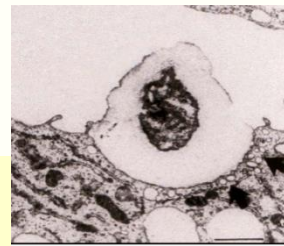


**Mastzellen, IEL:  
 $\gamma\delta$  T-Zellen**

# II. Die zweite Verteidigungslinie: Angeborene Immunität, Fresszellen, Entzündung



1. **Fresszellen** in Blut und Gewebe, die alles Fremde phagozytieren und unschädlich machen.
2. Dabei helfen ebenfalls **Proteine (Immunglobuline und Komplement)**, die Eindringlinge umhüllen (**Opsonisieren**) und vernichten können oder bei der Phagozytierung helfen.
3. Bei Angriffen setzt der Körper eine **Entzündungsreaktion** in Gang, um die Abwehr zu intensivieren: Die Blutgefäße werden stärker durchblutet und bewirken die typische Rötung, Schwellung und Schmerzreaktion.

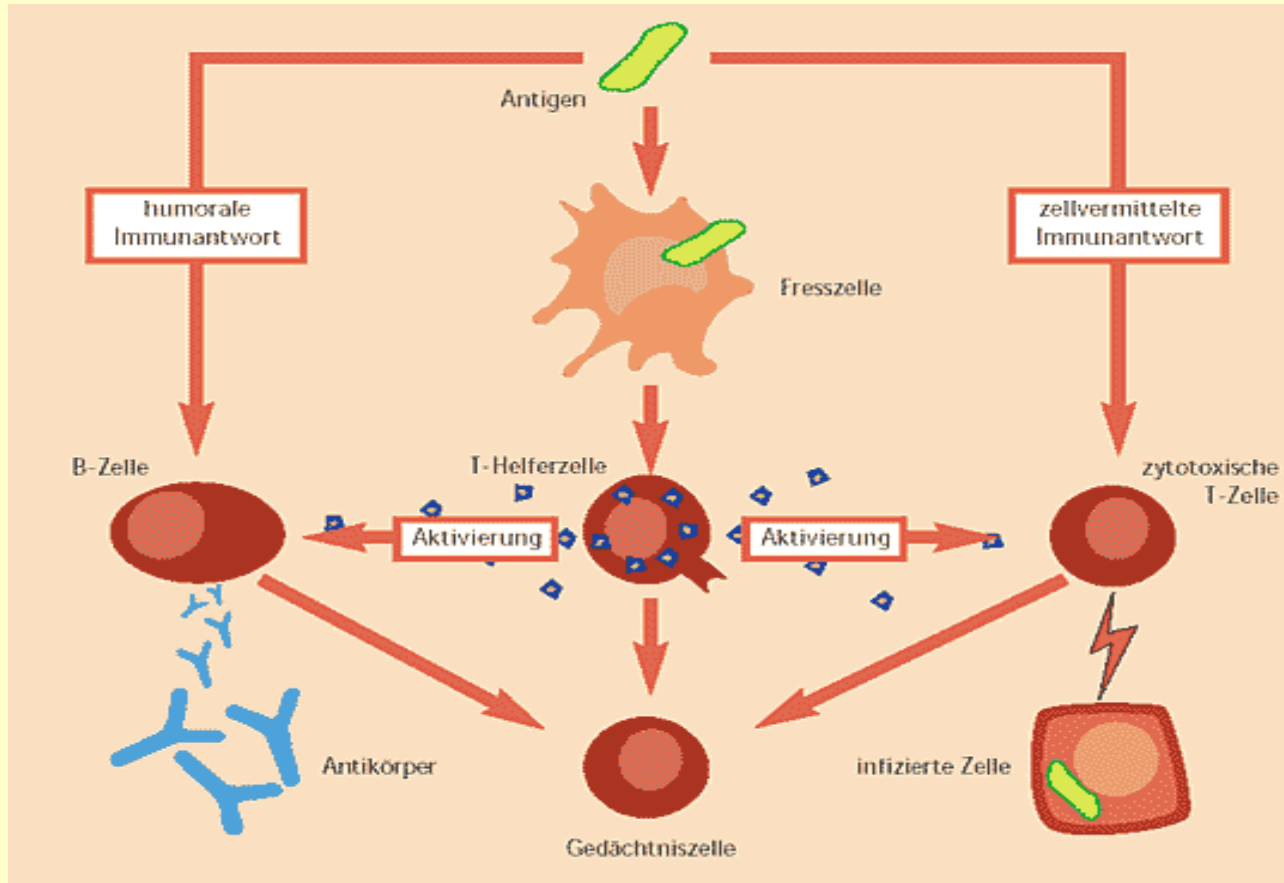




# Funktion der angeborenen Immunität

- Die erste Linie der Abwehr gegen die Infektionen
- lokalisiert oder beschränkt die Verbreitung der Mikroben
- Die Effektormechanismen der angeborenen Immunität helfen der adaptiven Immunantwort bei der Entfernung der Mikroben
- Sie erregt und beeinflusst die Richtung der adaptiven Immunantwort

# III: Die dritte Verteidigungslinie: Erworbene Immunität

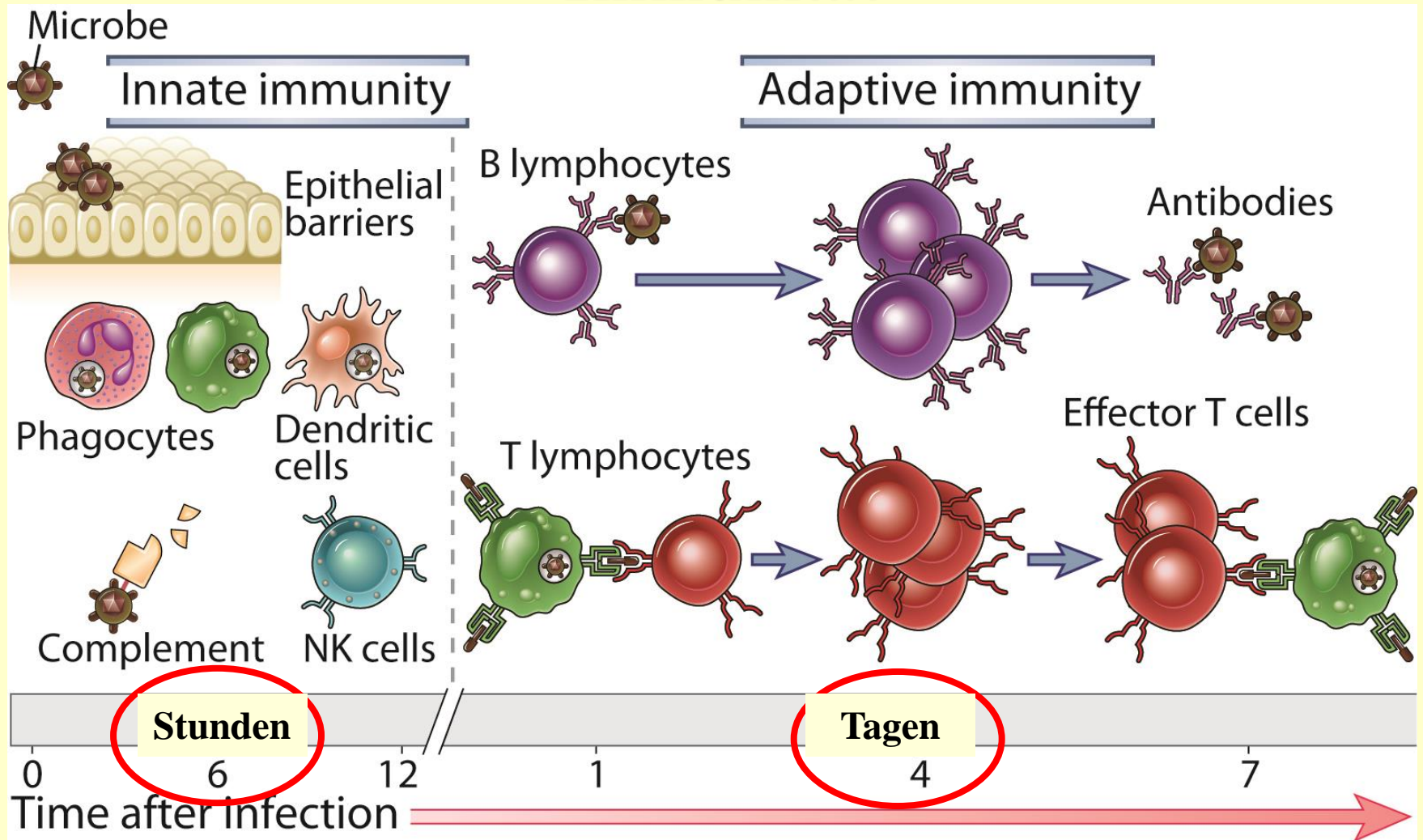


Es gibt zwei Hauptwege:

1. Bei der **humoralen Immunantwort** bekämpfen lösliche Antikörper aus B-Zellen die Erreger im Blut und in anderen Körperflüssigkeiten.
2. Bei der **zellvermittelten Immunantwort** binden zytotoxische T-Zellen an infizierte Zellen und Tumorzellen und töten diese ab.

Beide Arten der Immunantwort werden durch T-Helfer-Zellen gesteuert, die für die Aktivierung der B-Zellen und zytotoxischer T-Zellen nötig sind.

# Kinetik der angeborenen und erworbenen Immunität

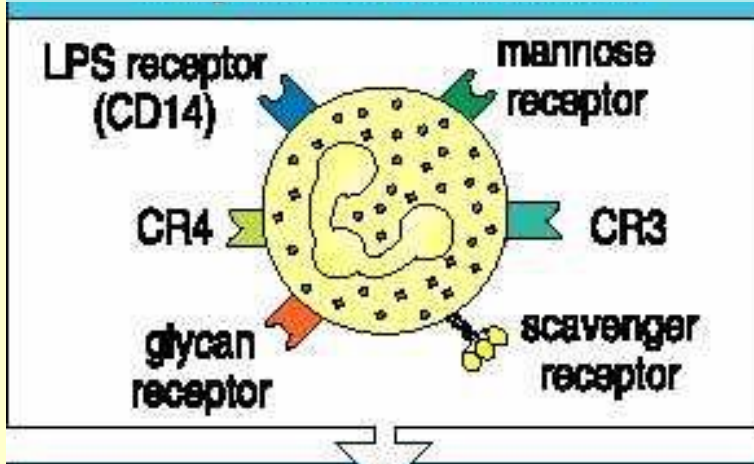


- Die verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

# Die Erkennung von Pathogene, Phagozytose

Figure 8.8

Neutrophile exprimieren Rezeptoren für bakterielle Bestandteile

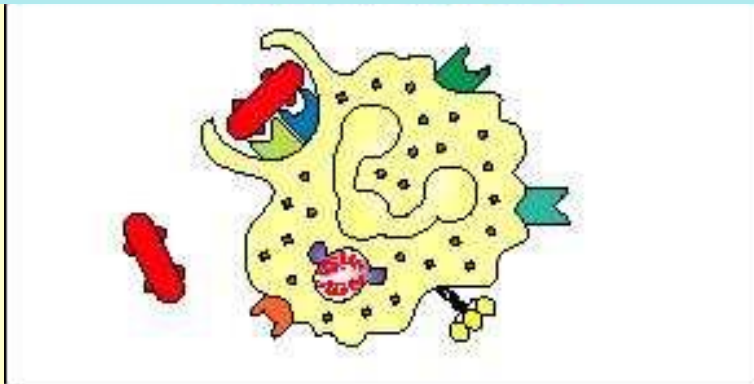


PRR= Pattern Recognition Receptors”  
Mustererkennungsrezeptoren

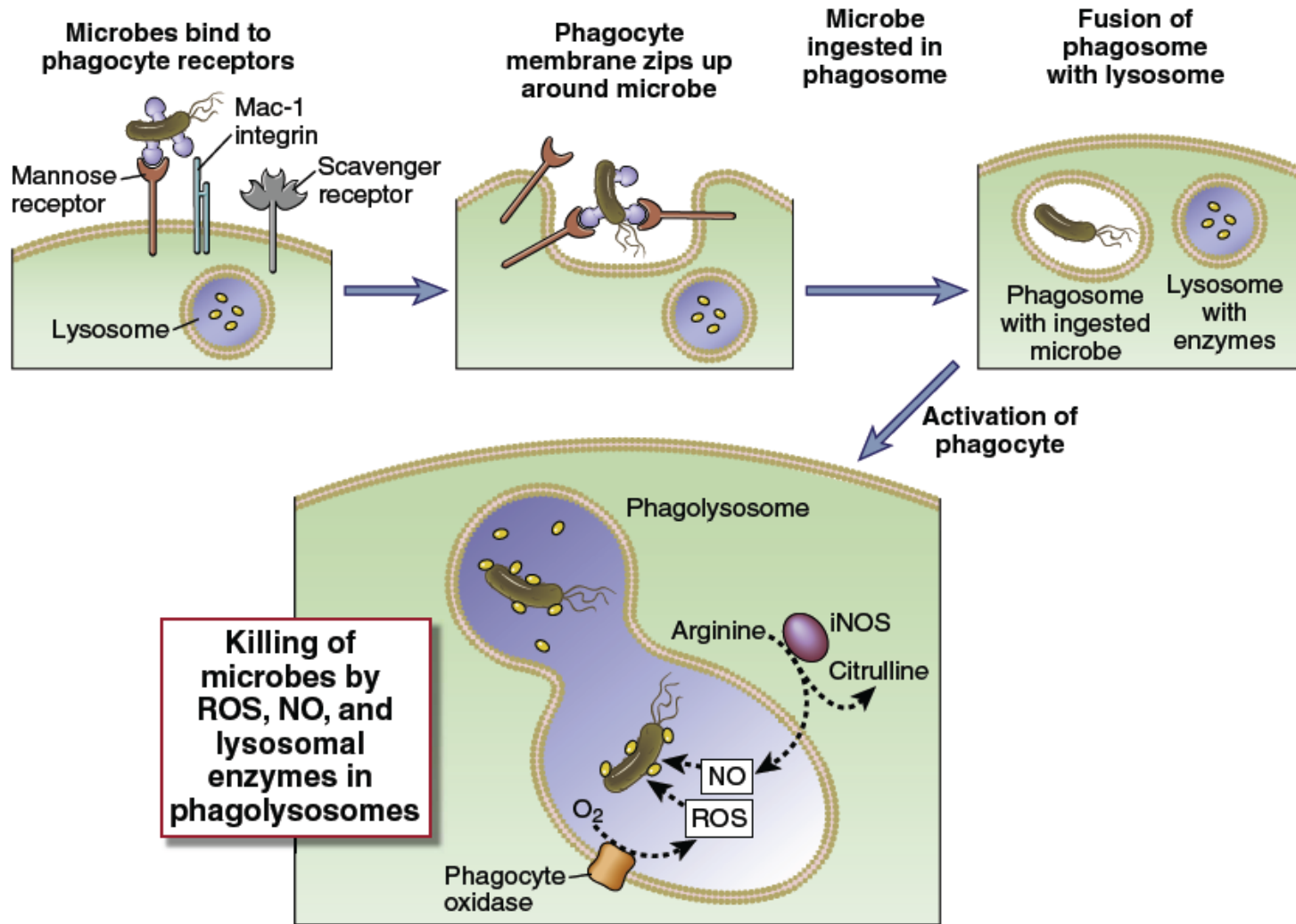
→ Bindung an Mikroben durch PAMP

„Pathogen Associated Molecular Patterns”  
Pathogen assoziierte molekulare Muster

Neutrophile nehmen das gebundene Bakterium auf und verdauen es

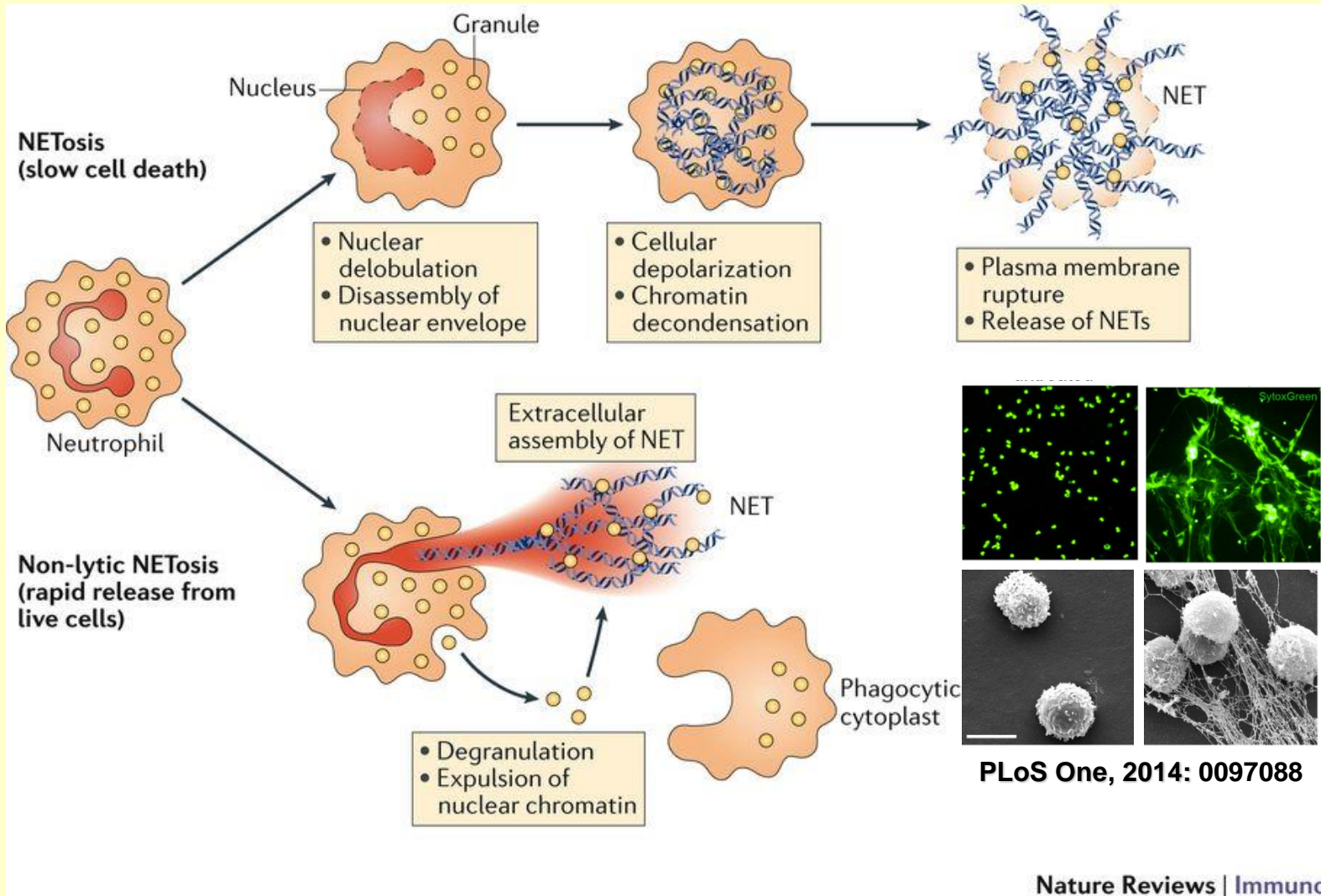


# Der Prozess der Phagozytose



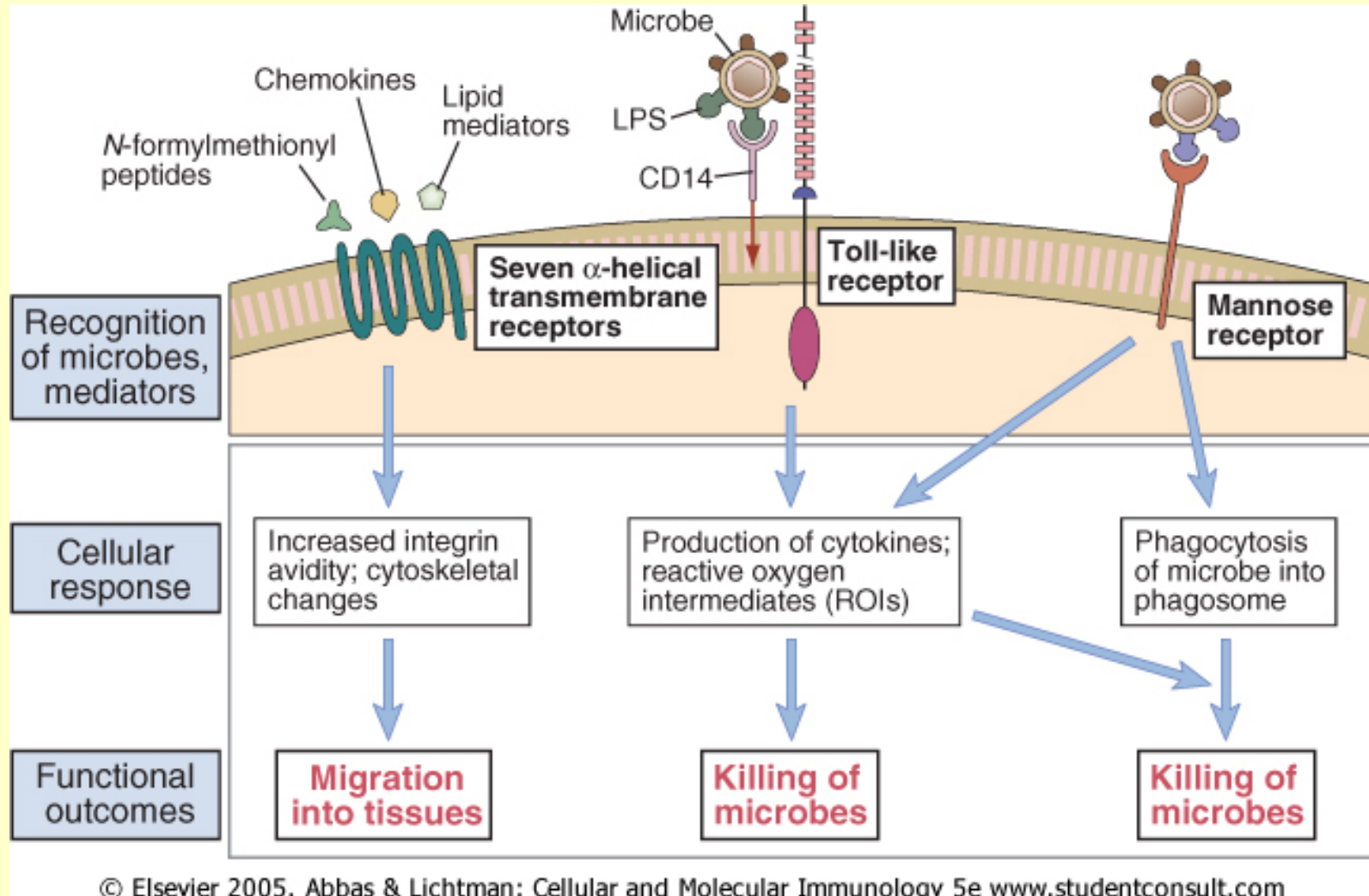


# Der Prozess of NETs

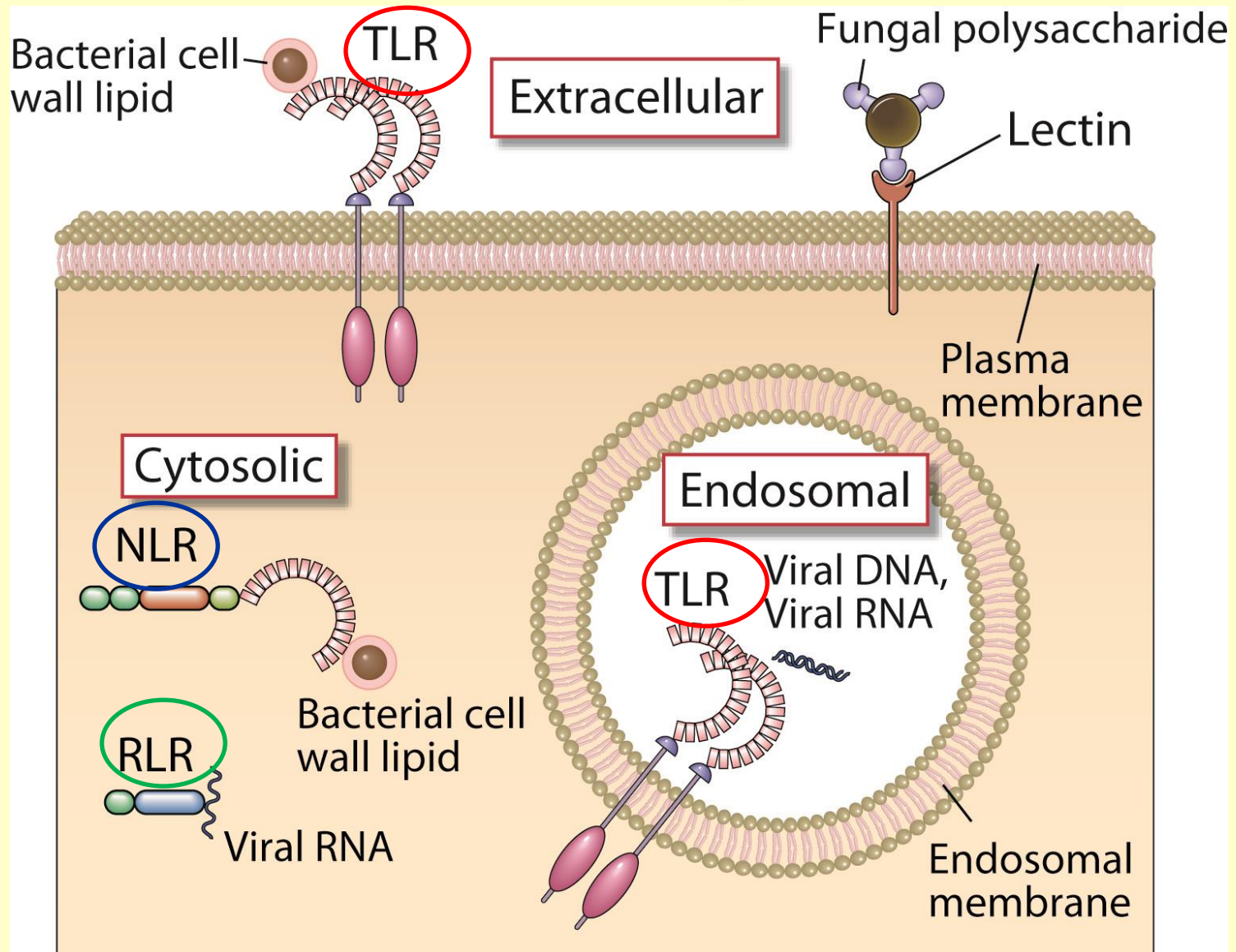


**NET: neutrophile extrazelluläre Fallen**

# Mustererkennungrezeptoren der Phagozyten



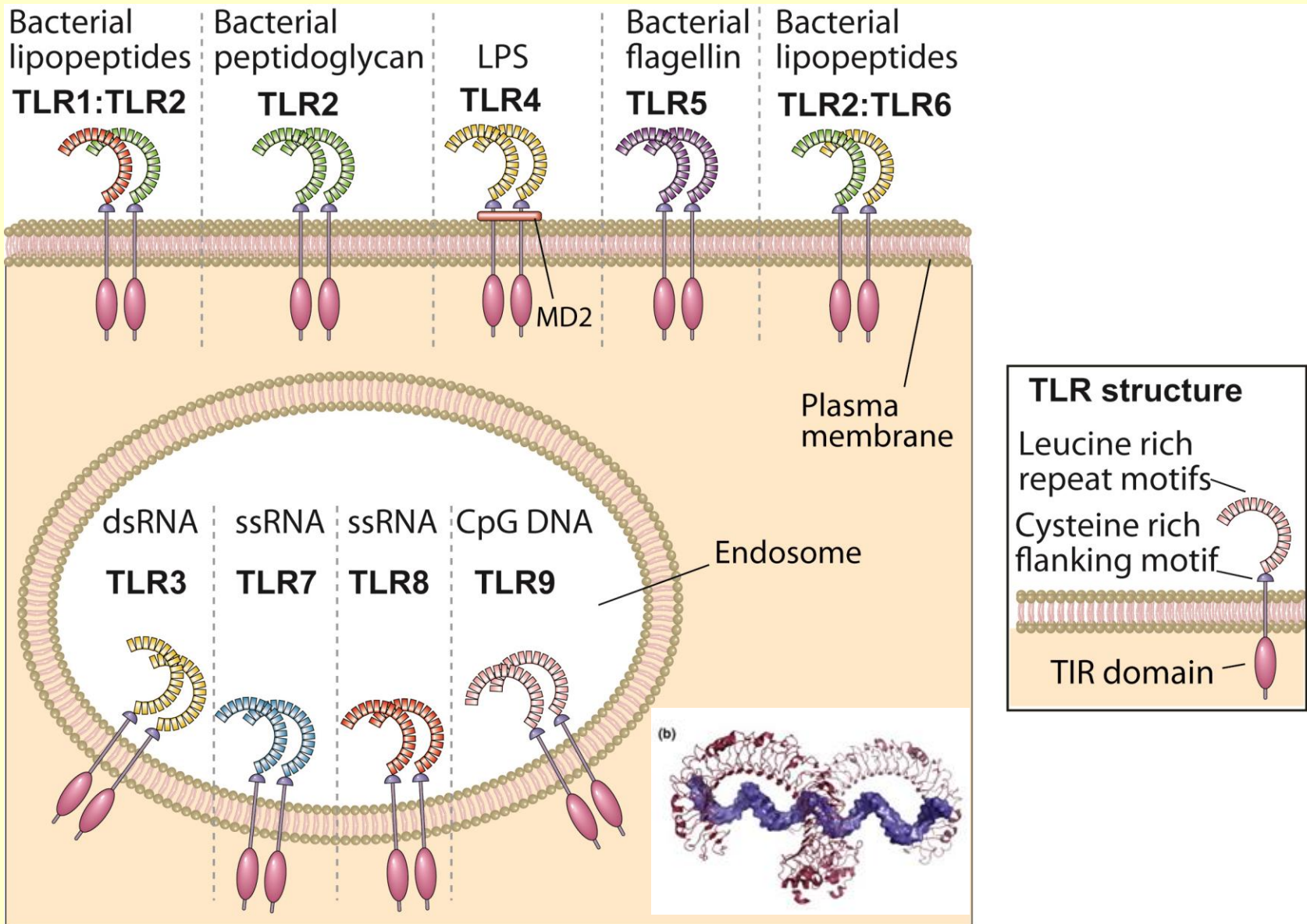
# Mustererkennungrezeptoren



**Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR)**  
**NOD-ähnlichen Rezeptoren (NLR)**  
**RIG-ähnlichen Rezeptoren (RLR)**



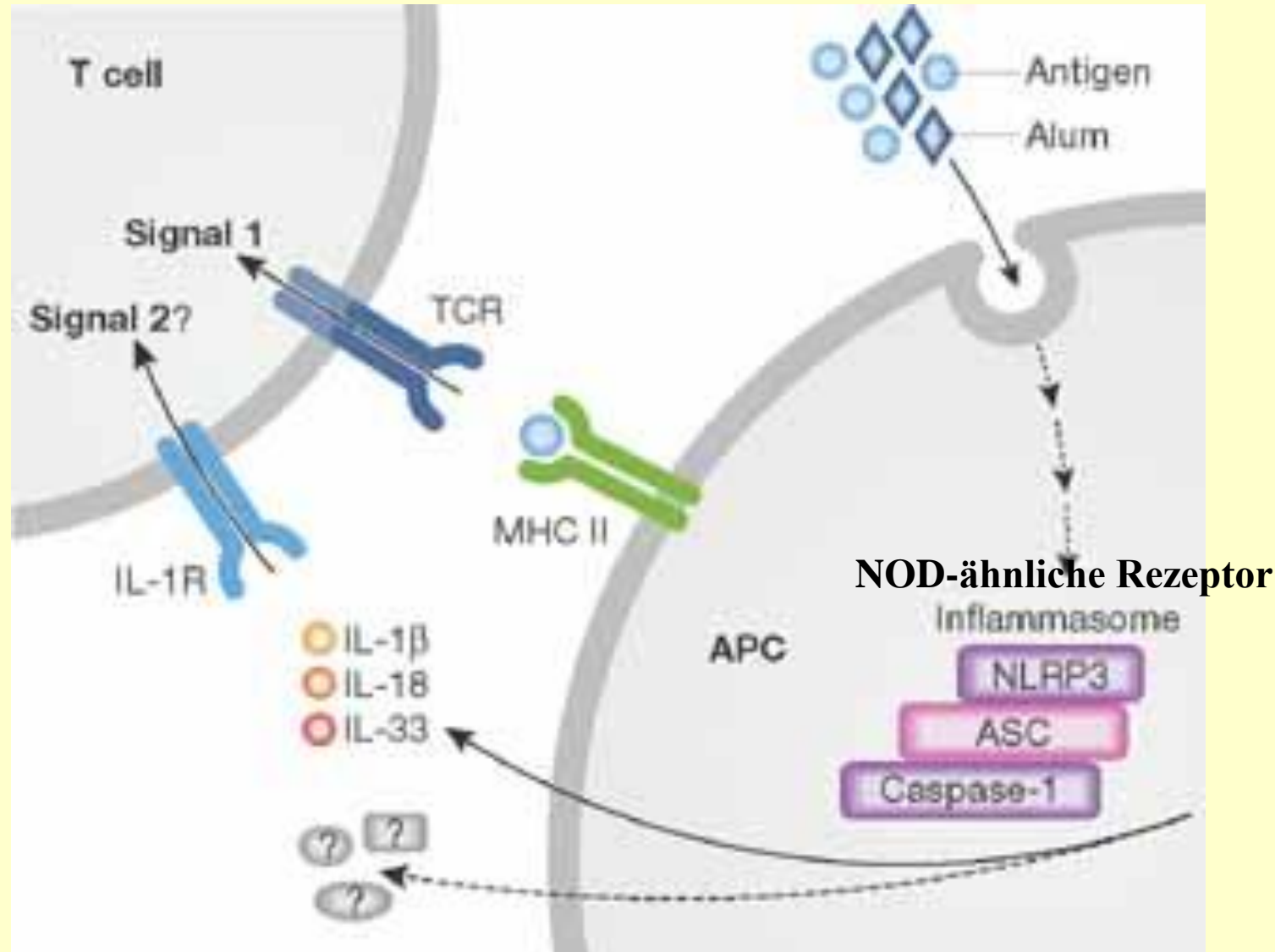
# Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR)



# Die Spezifität von angeborenen und erworbenen Immunität

	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by <b>classes of microbes</b> (pathogen-associated molecular patterns)  Different microbes Identical mannose receptors	For structural detail of microbial molecules ( <b>antigens</b> ); may recognize nonmicrobial antigens  Different microbes Distinct antibody molecules
Receptors	<b>Encoded in germline</b> limited diversity (pattern recognition receptors)  Toll-like receptor N-formyl methionyl receptor Mannose receptor Scavenger receptor	Encoded by genes produced by <b>somatic recombination of gene segments</b> ; greater diversity  Ig TCR
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of self and non-self	<b>Yes; healthy host cells are not recognized</b> or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on elimination or inactivation of self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

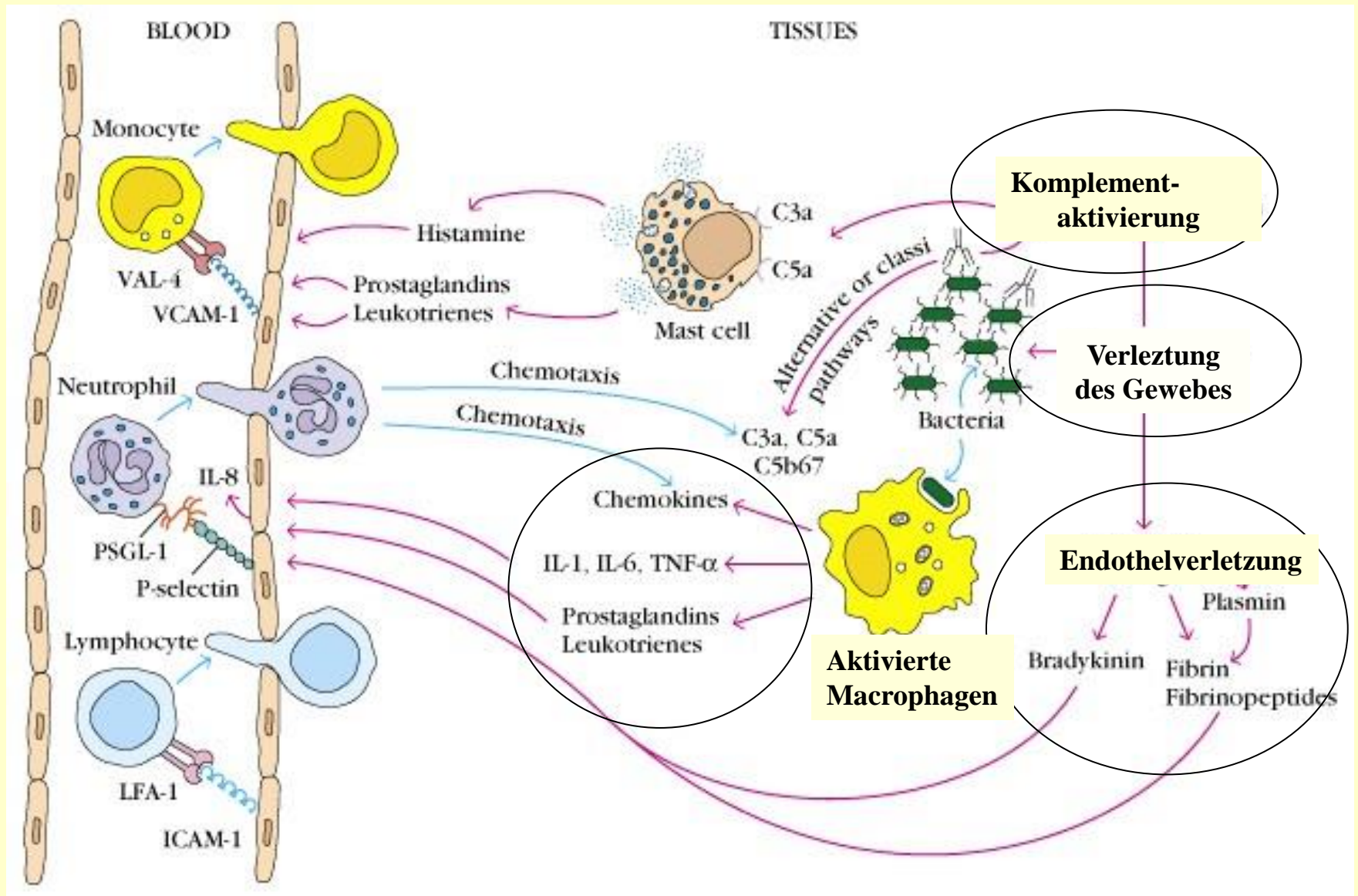
# Impfung und die Rolle von Adjuvanten



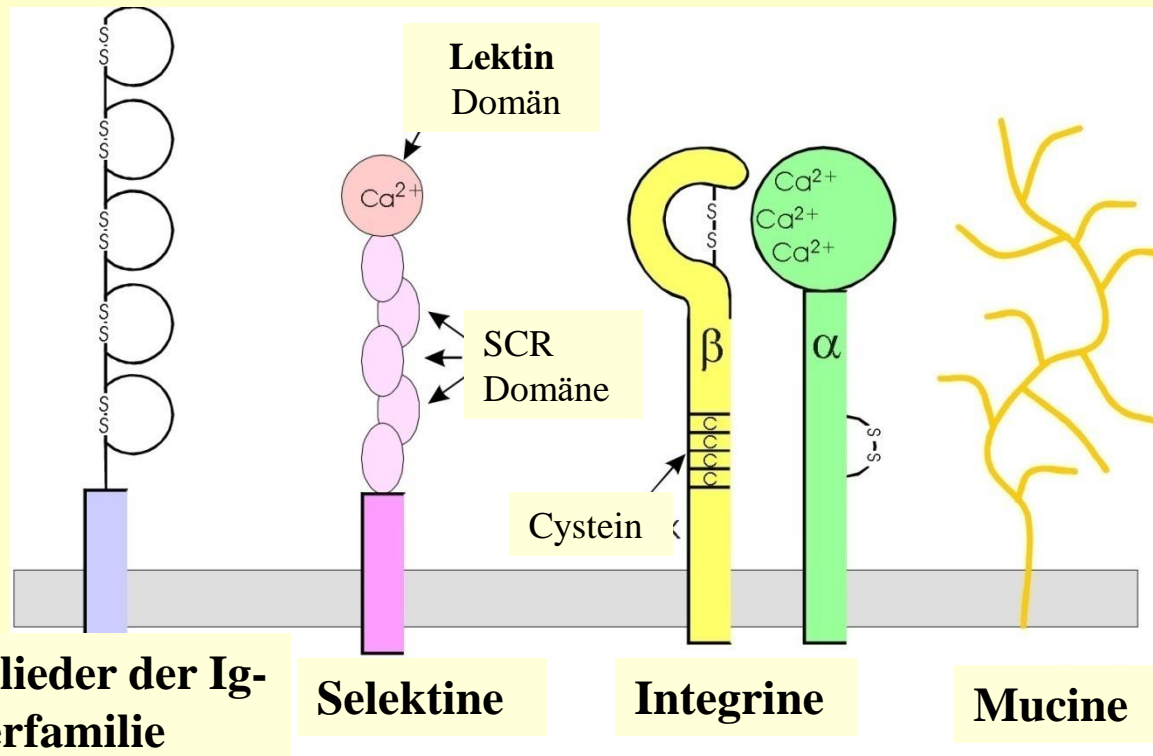


- Die verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Die Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

# Die Entstehung der Entzündungsreaktion



# Die Familien der Adhäsionsmoleküle



„weitere“  
akzessorische  
Moleküle

- CD2
- CD4
- CD8
- B7
- CD28
- CTLA 4
- ICAM

- L-Selektin
- E-Selektin
- P-Selektin

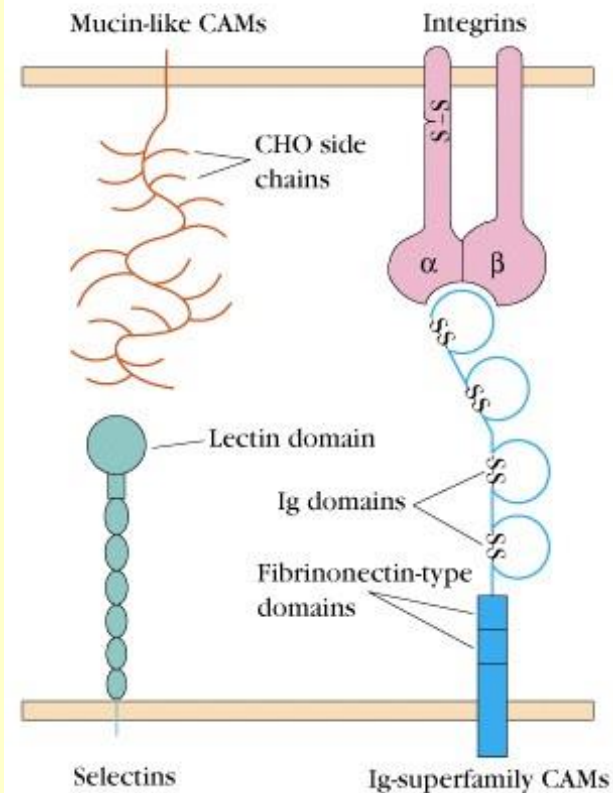
- VLA
- LFA
- Mac1

„Vaskuläre  
Adressine“ =  
Gefäßadressine

- CD45
- CD44
- CD40, CD40L
- CD19/CD21/CD81
- CD22

# Adhäsionsmolekülpaare bilden Rezeptor - Ligand - Verbindungen

(a) General structure of CAM families



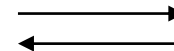
(b) Selected CAMs belonging to each family

## Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1  
CD34  
PSGL-1  
MAdCAM-1

## Selectins:

L-selectin  
P-selectin  
E-selectin

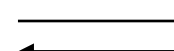


## Ig-superfamily CAMs:

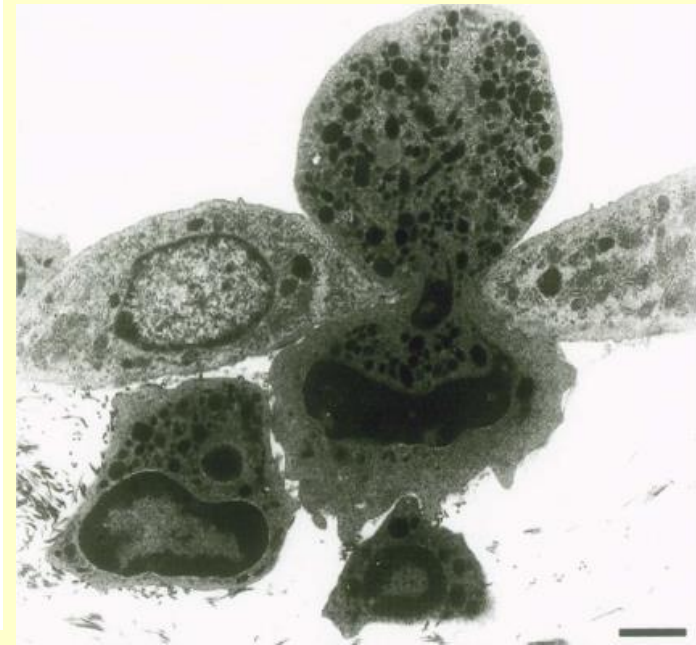
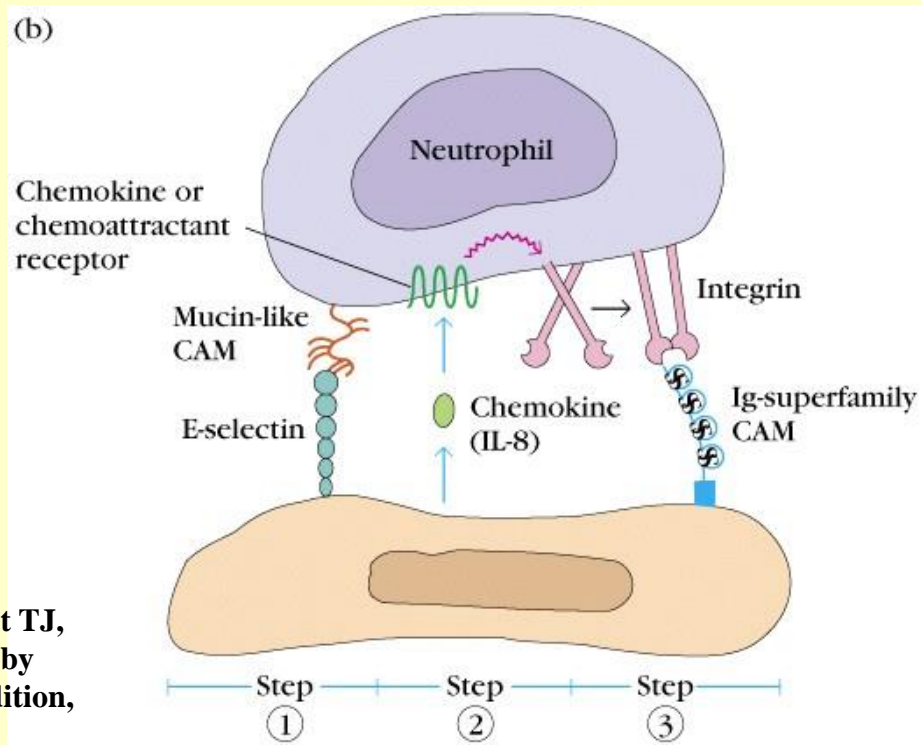
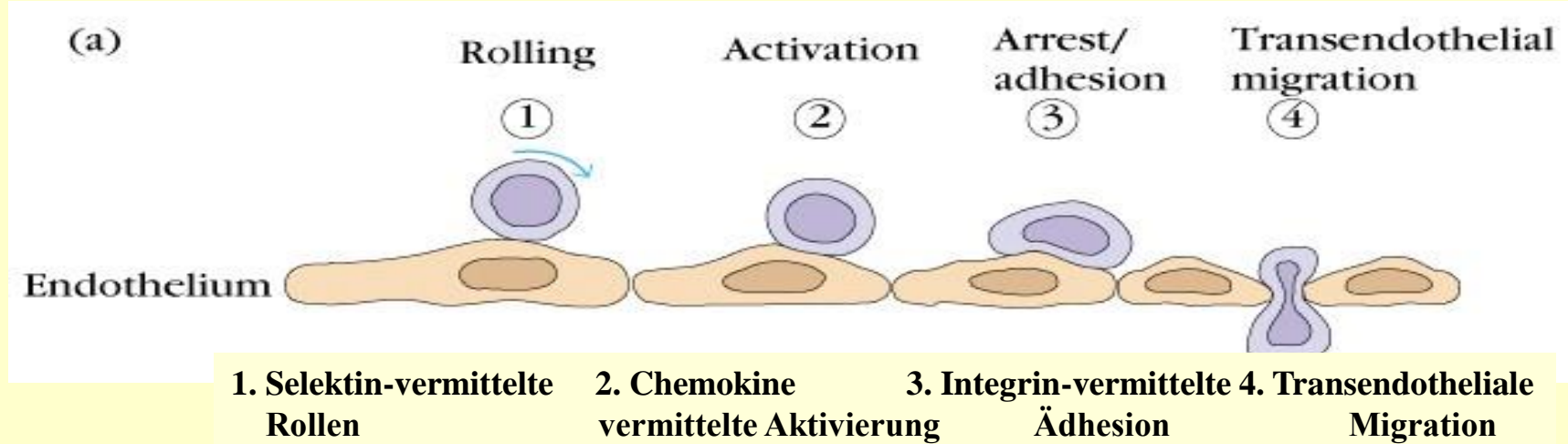
ICAM-1, -2, -3  
VCAM-1  
LFA-2 (CD2)  
LFA-3 (CD58)  
MAdCAM-1

## Integrins:

$\alpha 4\beta 1$  (VLA-4, LPAM-2)  
 $\alpha 4\beta 7$  (LPAM-1)  
 $\alpha 6\beta 1$  (VLA-6)  
 $\alpha L\beta 2$  (LFA-1)  
 $\alpha M\beta 2$  (Mac-1)  
 $\alpha X\beta 2$  (CR4, p150/95)

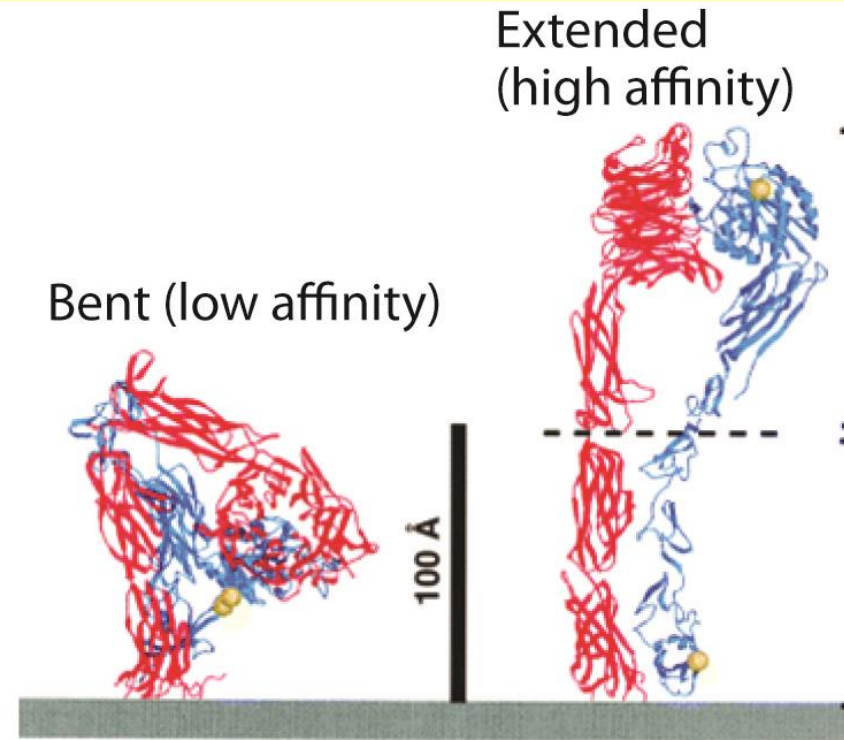
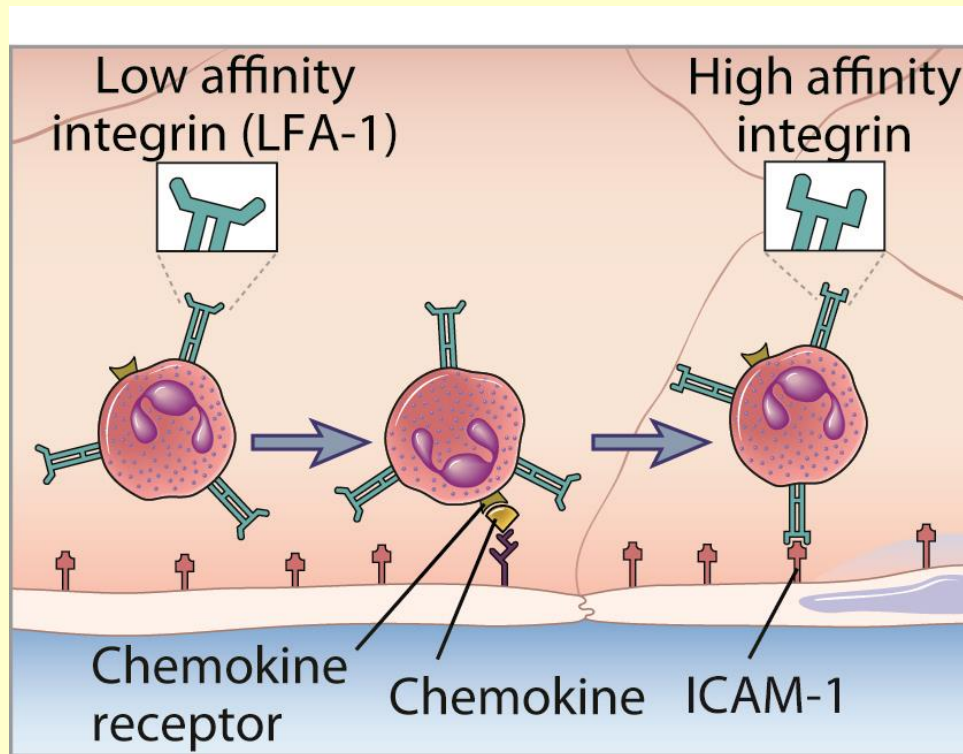


# Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium





# Chemokinen verursachen die Konformationswechseln von Integrine



**INTEGRIN: Leukozyten funktionelle Antigen 1 (LFA-1)**



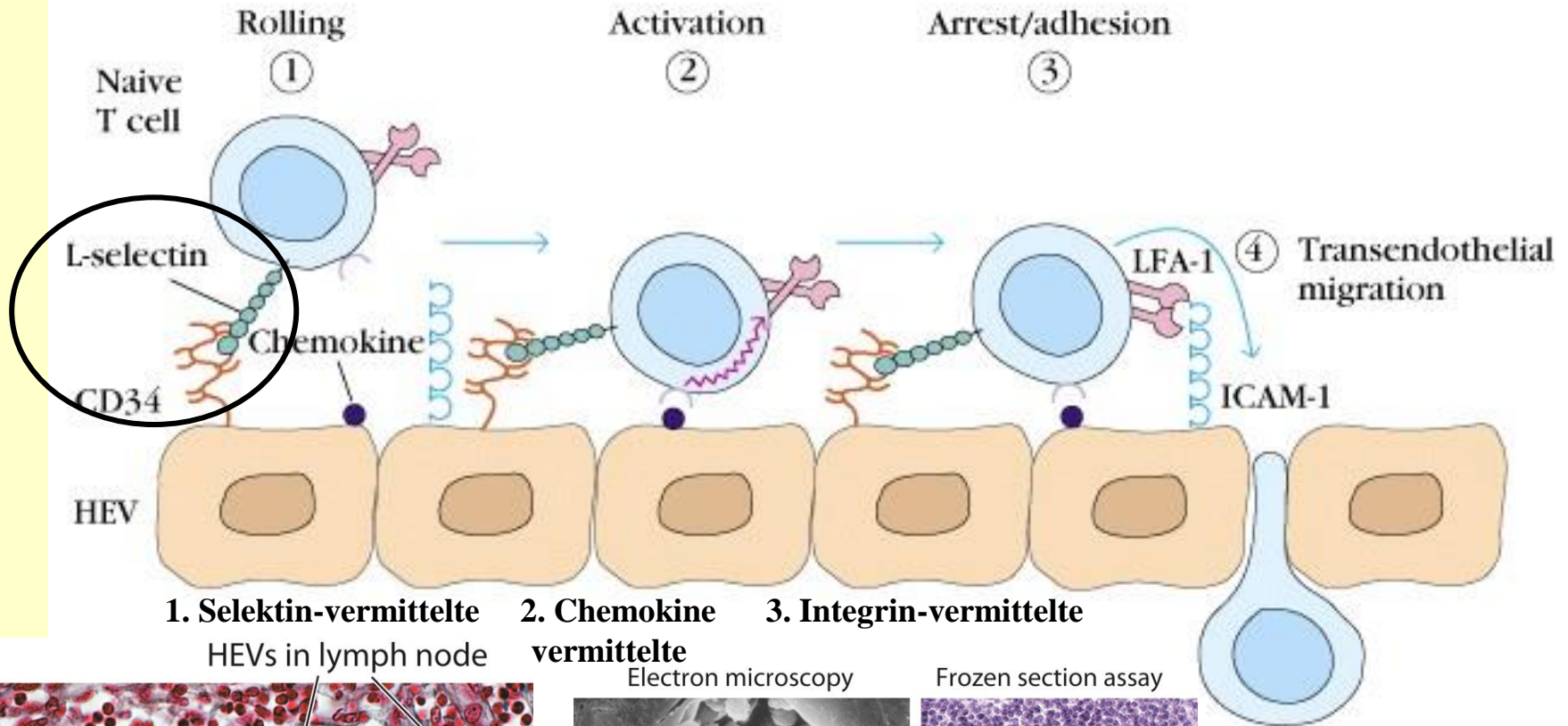
**IG SUPERFAMILIE: Interzelluläre Adhäsionmolekül 1 (ICAM-1)** Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.



# Naive Lymphozyten migrieren in die peripheren lymphatische Geweben:

## Rolle von Hochendotheliale Venolen (HEV) und Adhäsionsmolekülen:

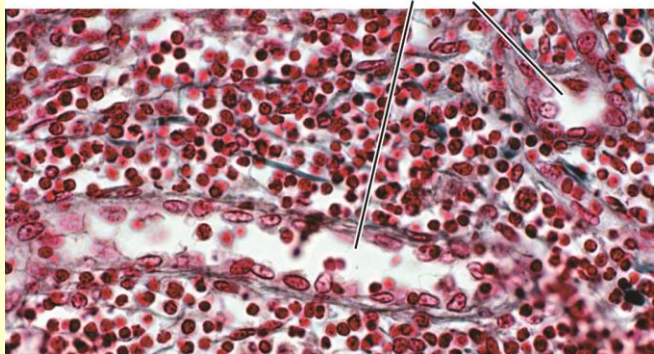
### Rolle von Hochendotheliale Venolen (HEV) und Adhäsionsmolekülen:



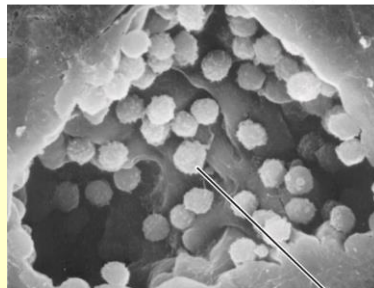
1. Selektin-vermittelte HEVs in lymph node

2. Chemokine vermittelte

3. Integrin-vermittelte

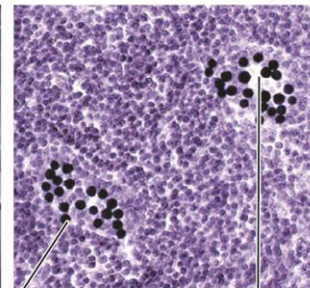


Electron microscopy



T cells

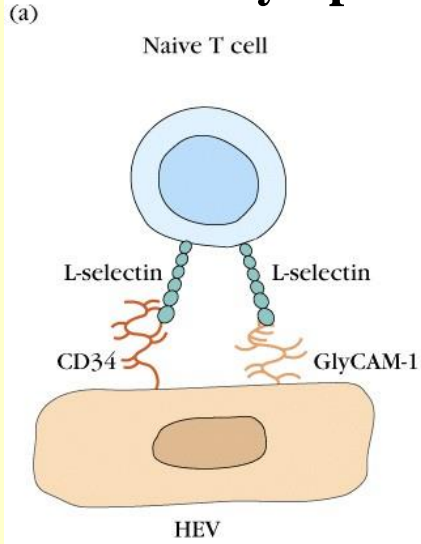
Frozen section assay



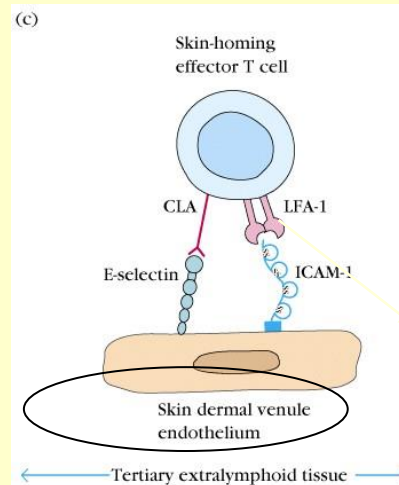
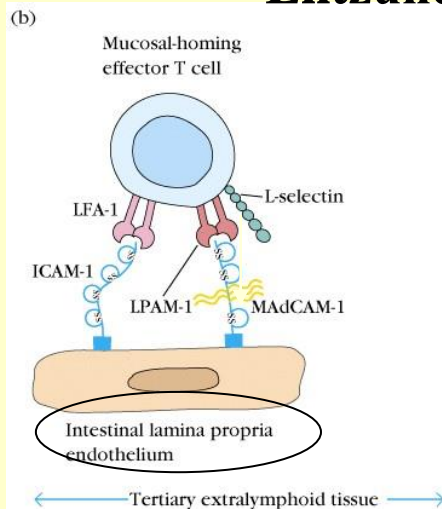
HEV

# Ansiedlungsrezeptoren und vaskuläre Adressine sichern die Ansiedlung der naiven- und Effektor- (Gedächtnis) Lymphozyten

## Sekundäres lymphatisches Gewebe



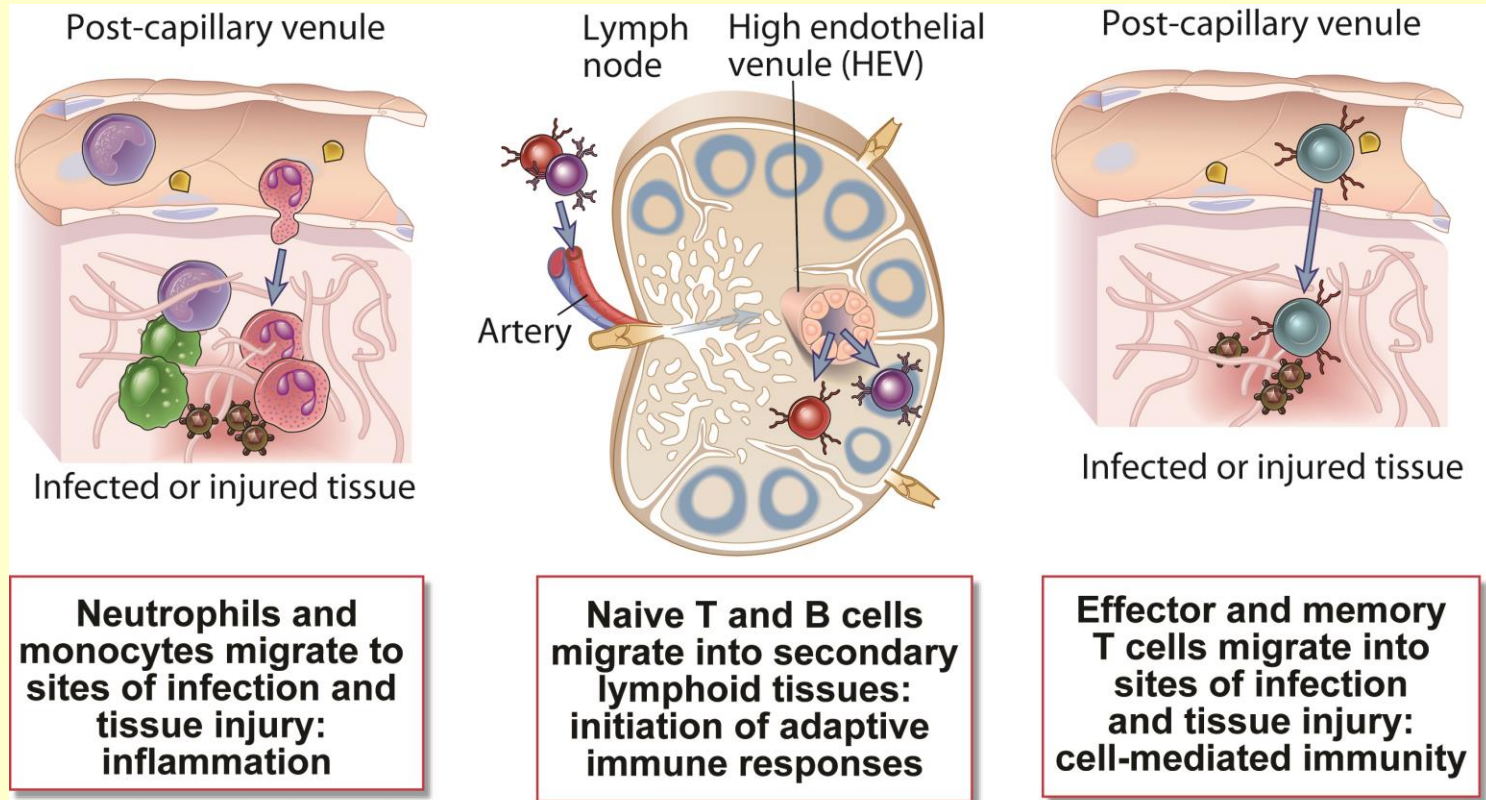
## Entzündliches Gewebe



*Falus A: Adj király katonát!, 1999.*



# Lymphozytenrezirkulation: kontinuierliche Zellmigration von Blut und Lymph in lymphatisches und endzündliches Gewebe = HOMING



## Rolle:

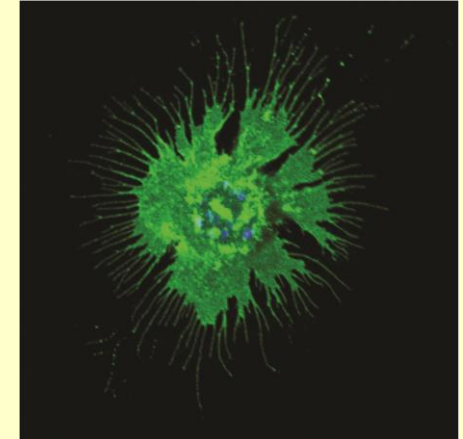
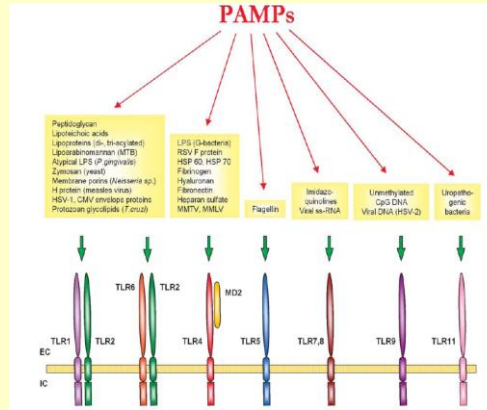
- Fördert das Treffen mit Antigen
- Fördert die Anfang von der Entzündung

## Mechanismen:

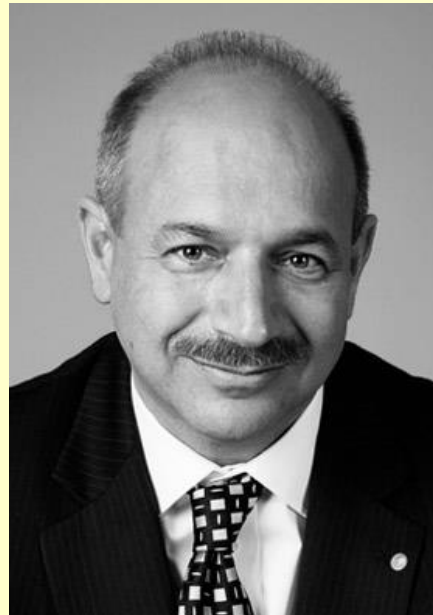
- Extravasation: Die Adhäsion dann die Transmigration von Leukozyten passiert durch die Endothelzellen von Kreislauf in die Geweben.

Alle Lymphozyten zirkulieren etwa 1-2 mal pro Tag.

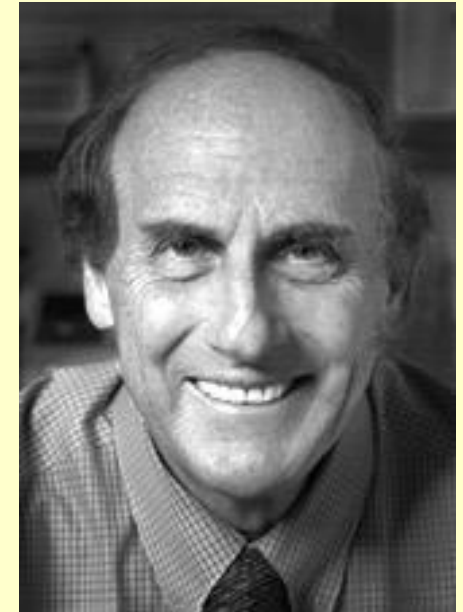
# Die Nobelpreisträgern in Medizin oder Physiologie 2011 für Forschung der Angeborene Immunität



**Jules A. Hoffmann**



**Bruce A. Beutler**



**Ralph M. Steinmann**