

Grundlagen der Immunologie

Vorlesung 3.

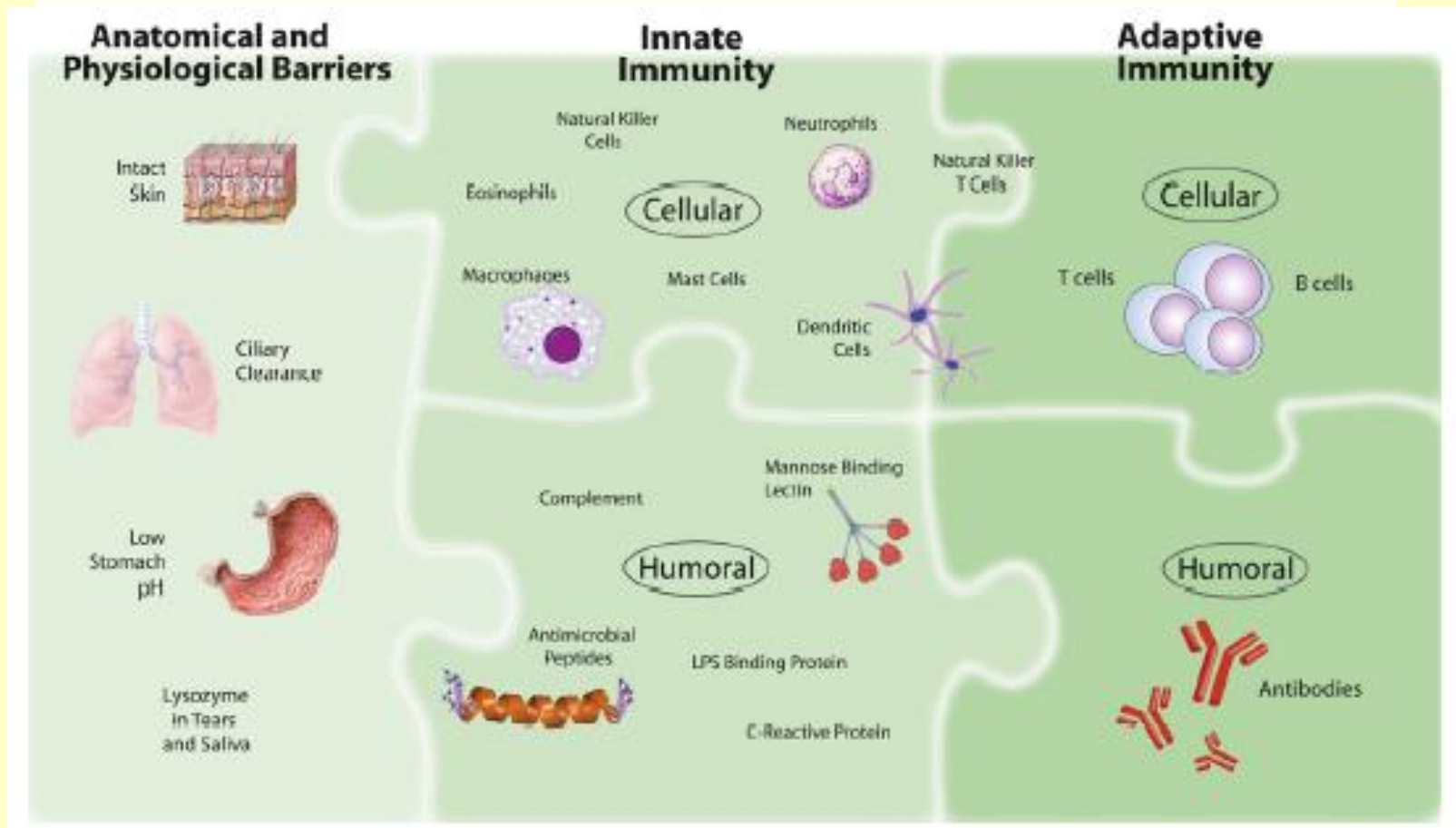
**Angeborene Immunität, Leukozyten-
Migration**

Péter Engelmann

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

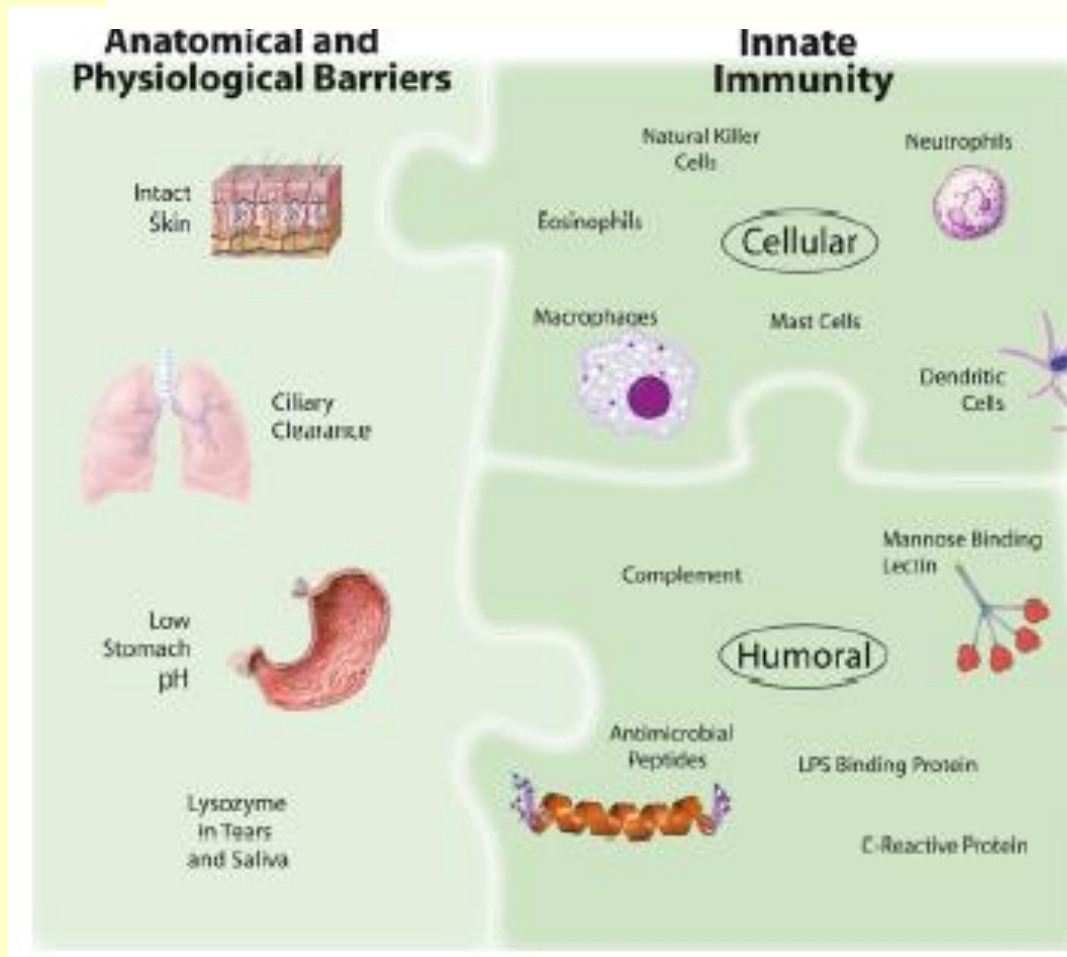
Die Stufen von Immunantwort

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

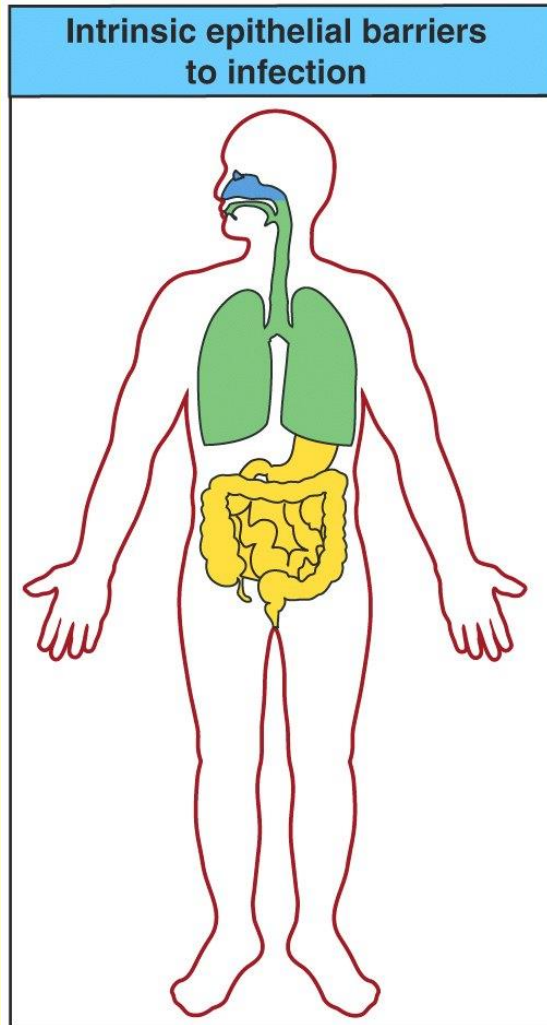


Die Stufen von Immunantwort

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



I. Die erste Verteidigungslinie: anatomische und physiologische Barrieren

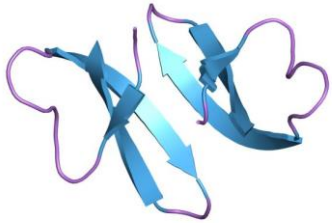


	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	
Chemical	Fatty acids	Low pH Enzymes (pepsin)		Salivary enzymes (lysozyme)
	Antibacterial peptides			
	Normal flora			

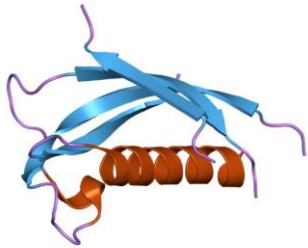
1. Mechanischer Schutz
2. Leicht saures Milieu
3. Normale Mikroorganismusflora
4. Antimikrobielle Faktoren
5. Zilien (Wimperärchen)

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

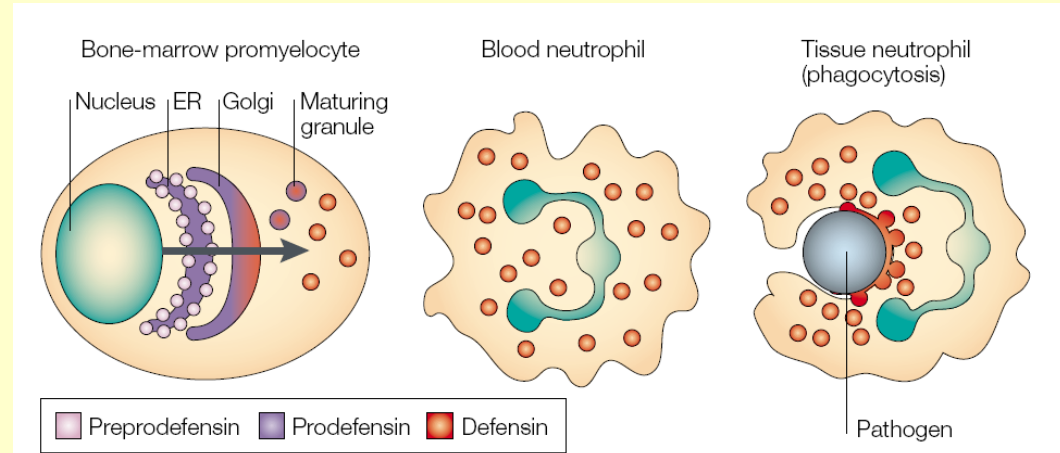
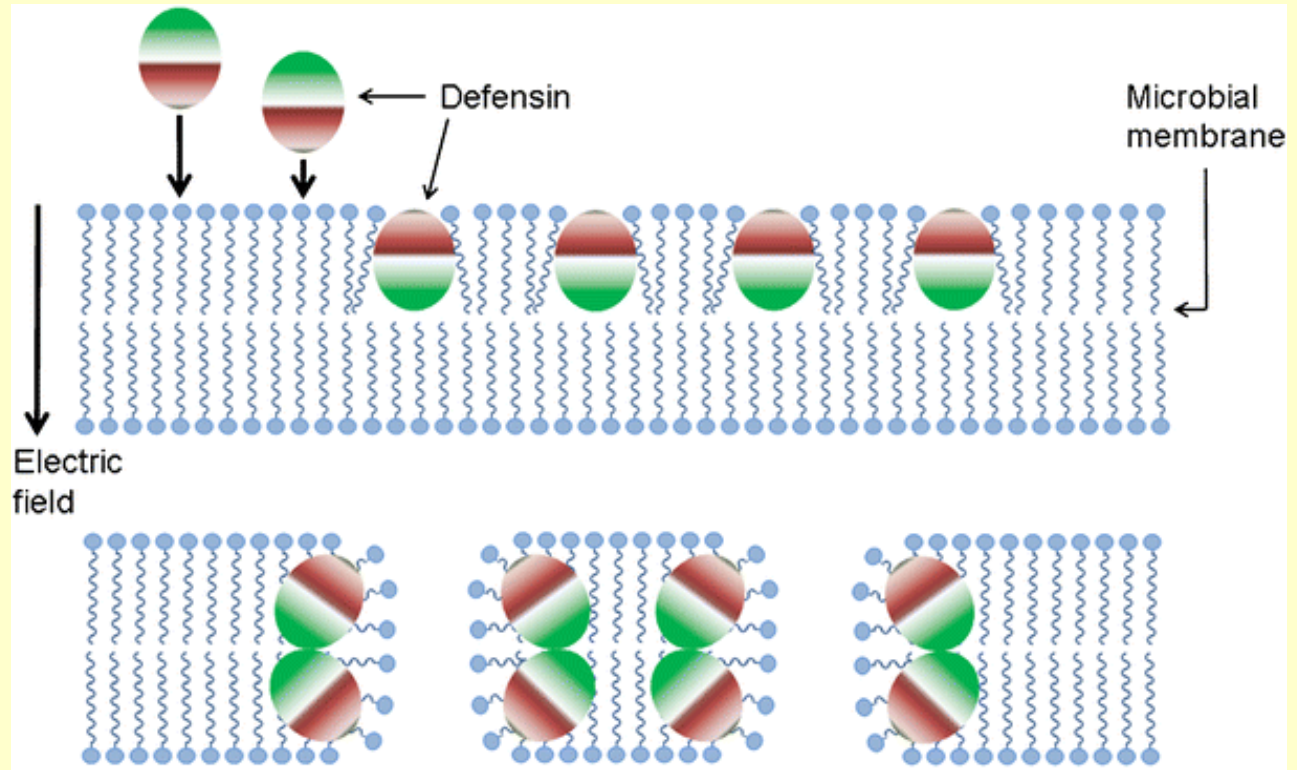
Antimikrobielle Peptiden



Defensine



Cathelicidine

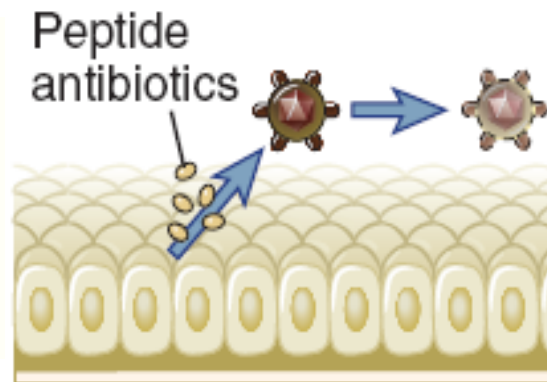


Die Rolle von epithelischen Sperren

**Physikalische
Barrieren gegen die
Infektion**

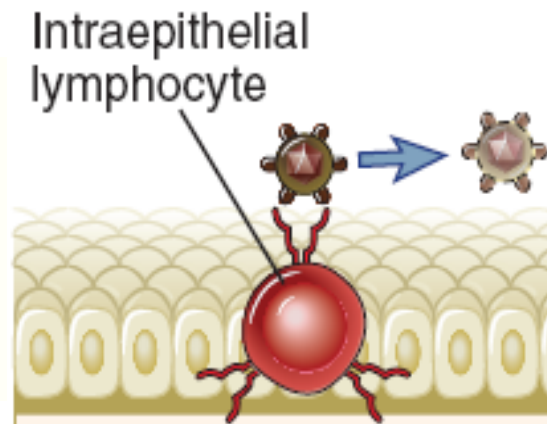


**Vernichten die
Mikroben mit lokale,
produzierte
antimikrobielle
Peptiden**



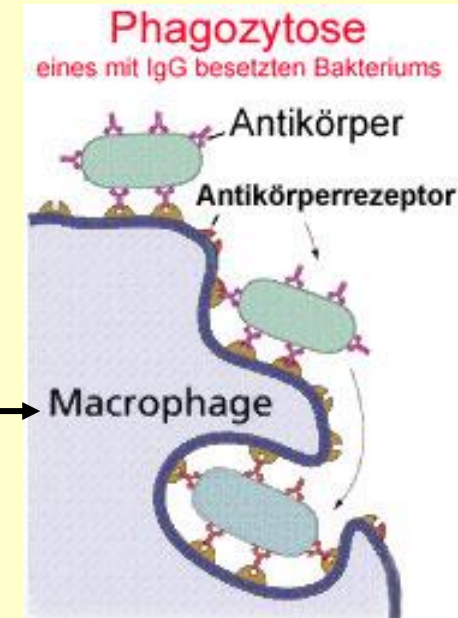
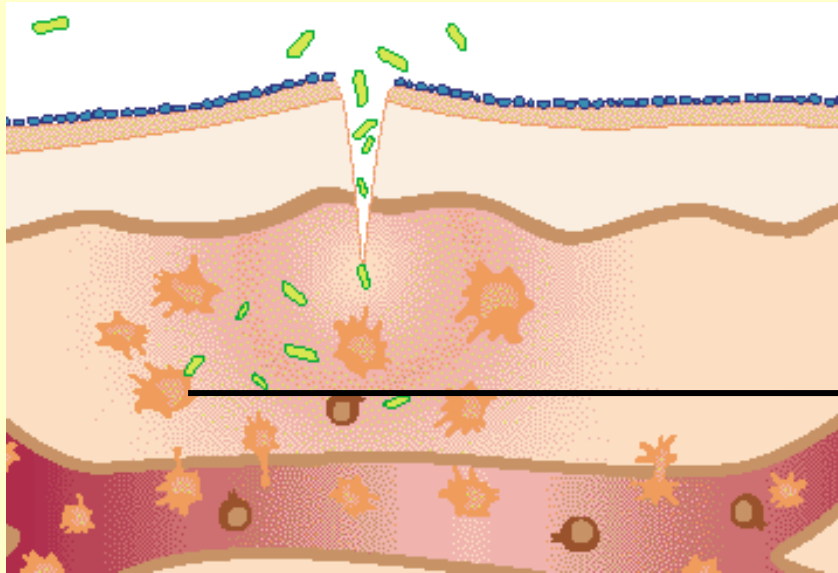
**Defensine,
Cathelicidine**

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



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

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



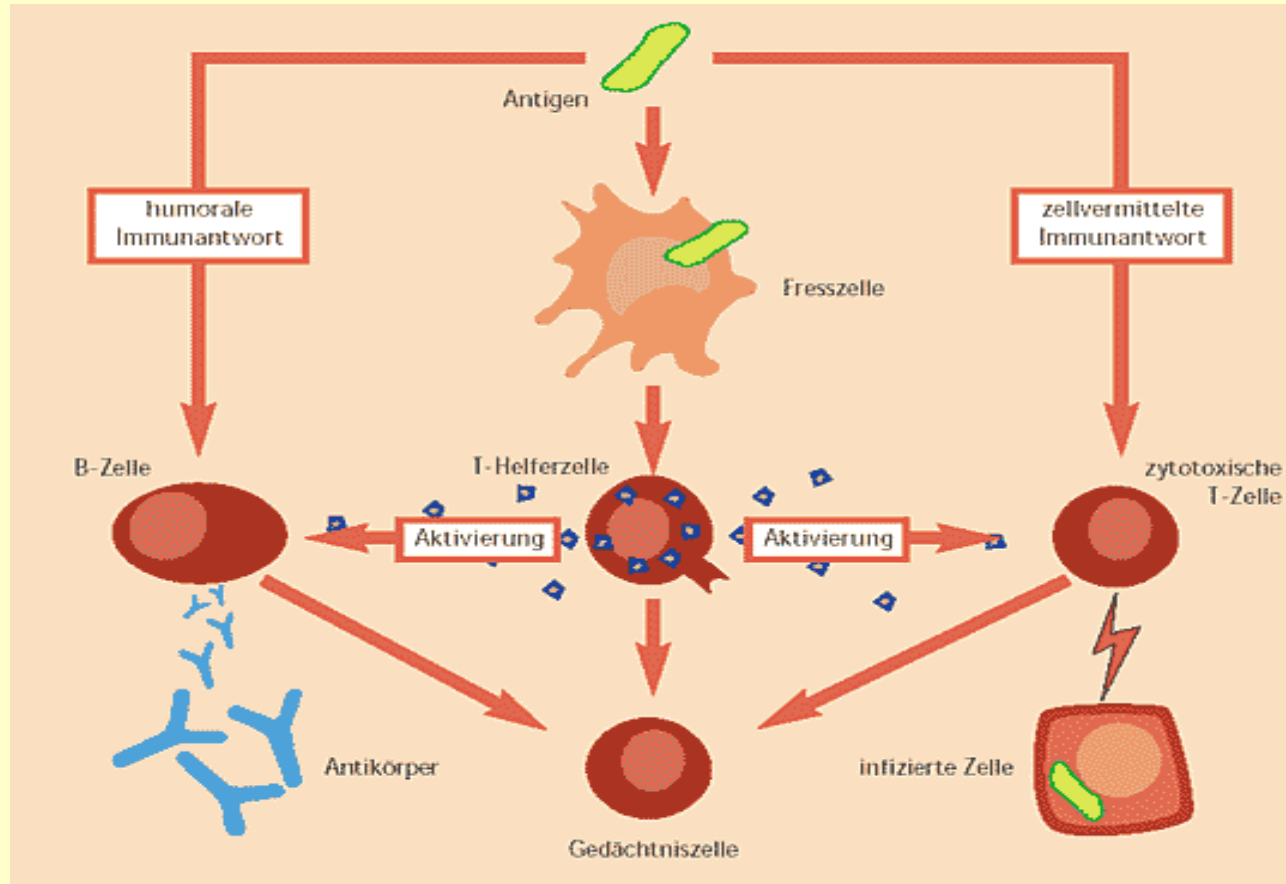
1. **Fresszellen** in Blut und Gewebe, die alles Fremde phagozytieren und unschädlich machen.
2. Dabei helfen ebenfalls **Proteine (Immunglobuline und Komplement)**, die Eindringlinge umhüllen (**Opsonisieren**) und vernichten können oder bei der Phagozytierung helfen.
3. Bei Angriffen setzt der Körper 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

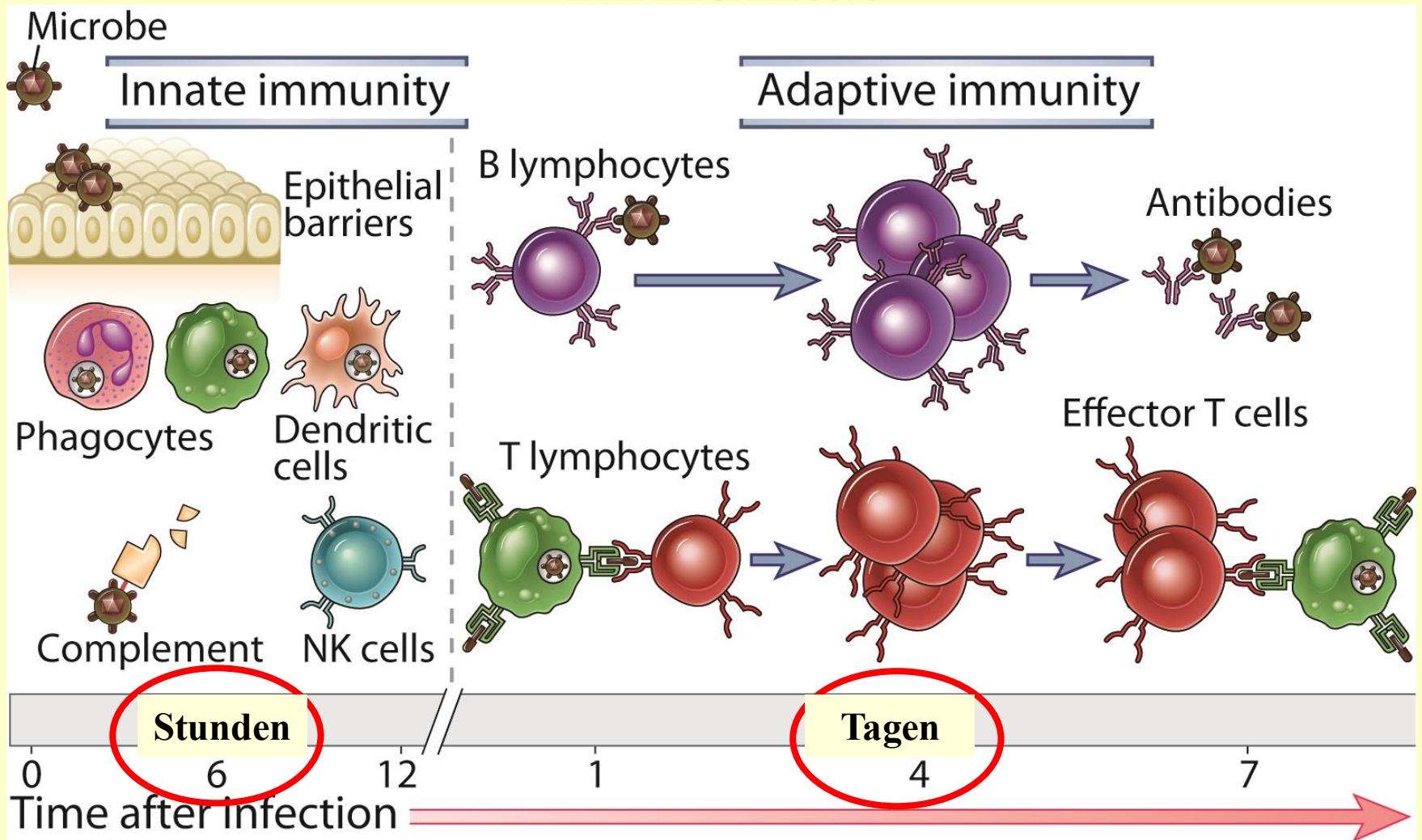


Es gibt zwei Hauptwege:

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

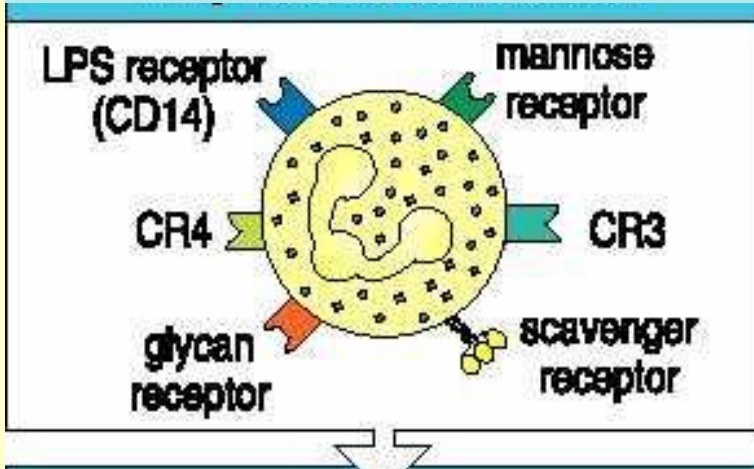


- Die verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

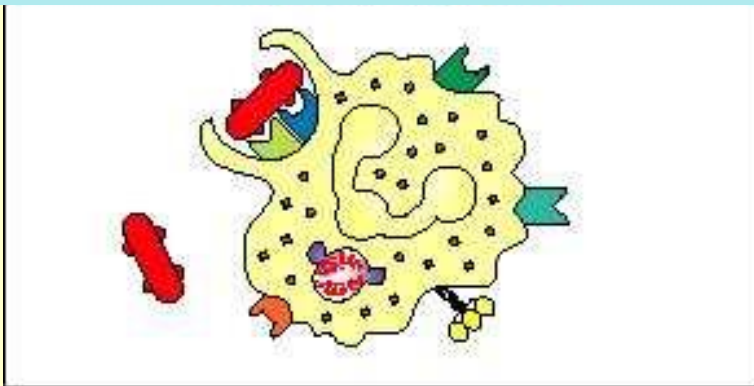
Die Erkennung von Pathogene, Phagozytose

Figure 8.8

Neutrophile exprimieren Rezeptoren für bakterielle Bestandteile



Neutrophile nehmen das gebundene Bakterium auf und verdauen es



PRR= Pattern Recognition Receptors”
Mustererkennungsrezeptoren

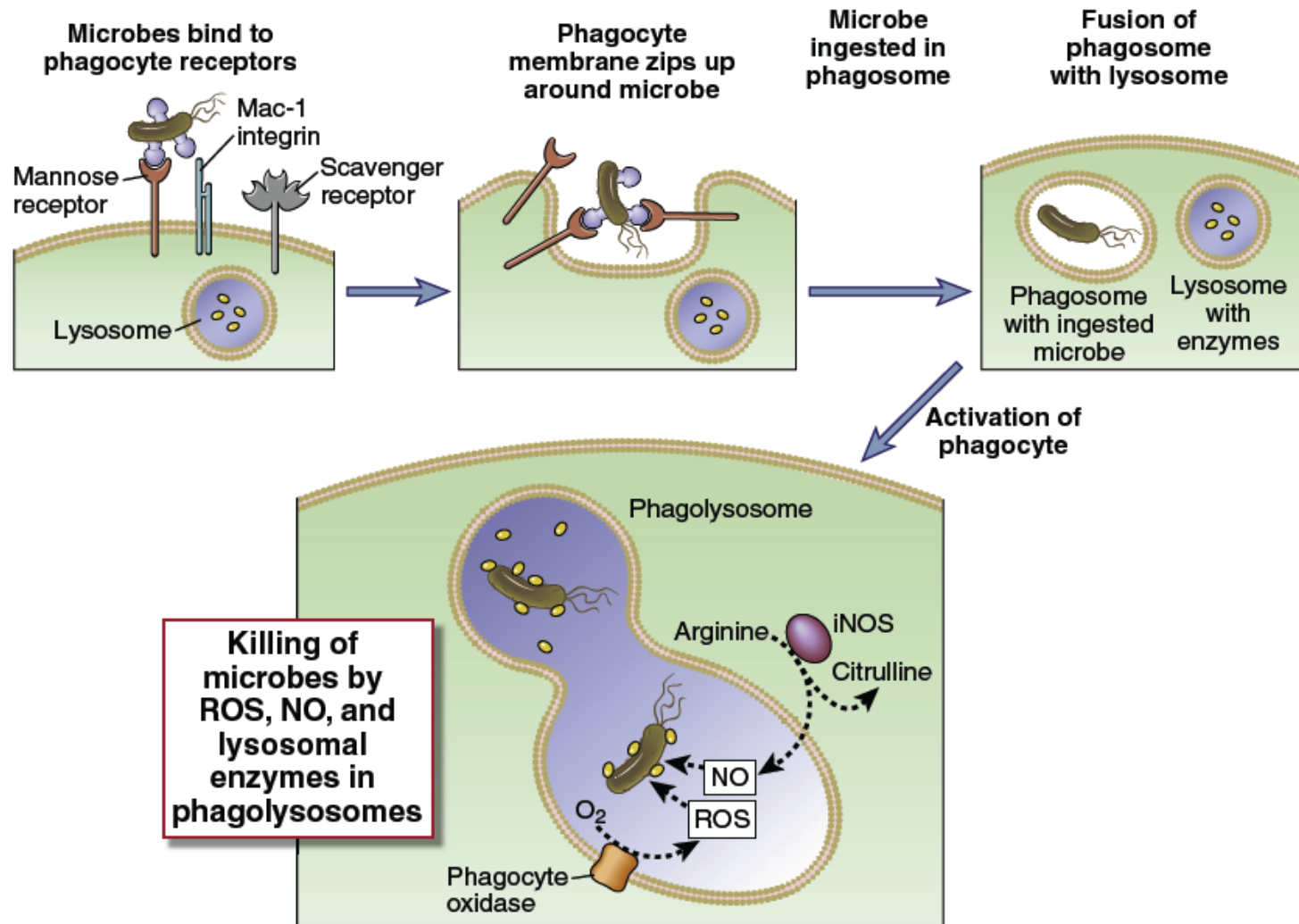
➤ Bindung an Mikroben durch **PAMP**

„**P**athogen **A**ssociated **M**olecular **P**atterns”
Pathogen assoziierte molekulare Muster

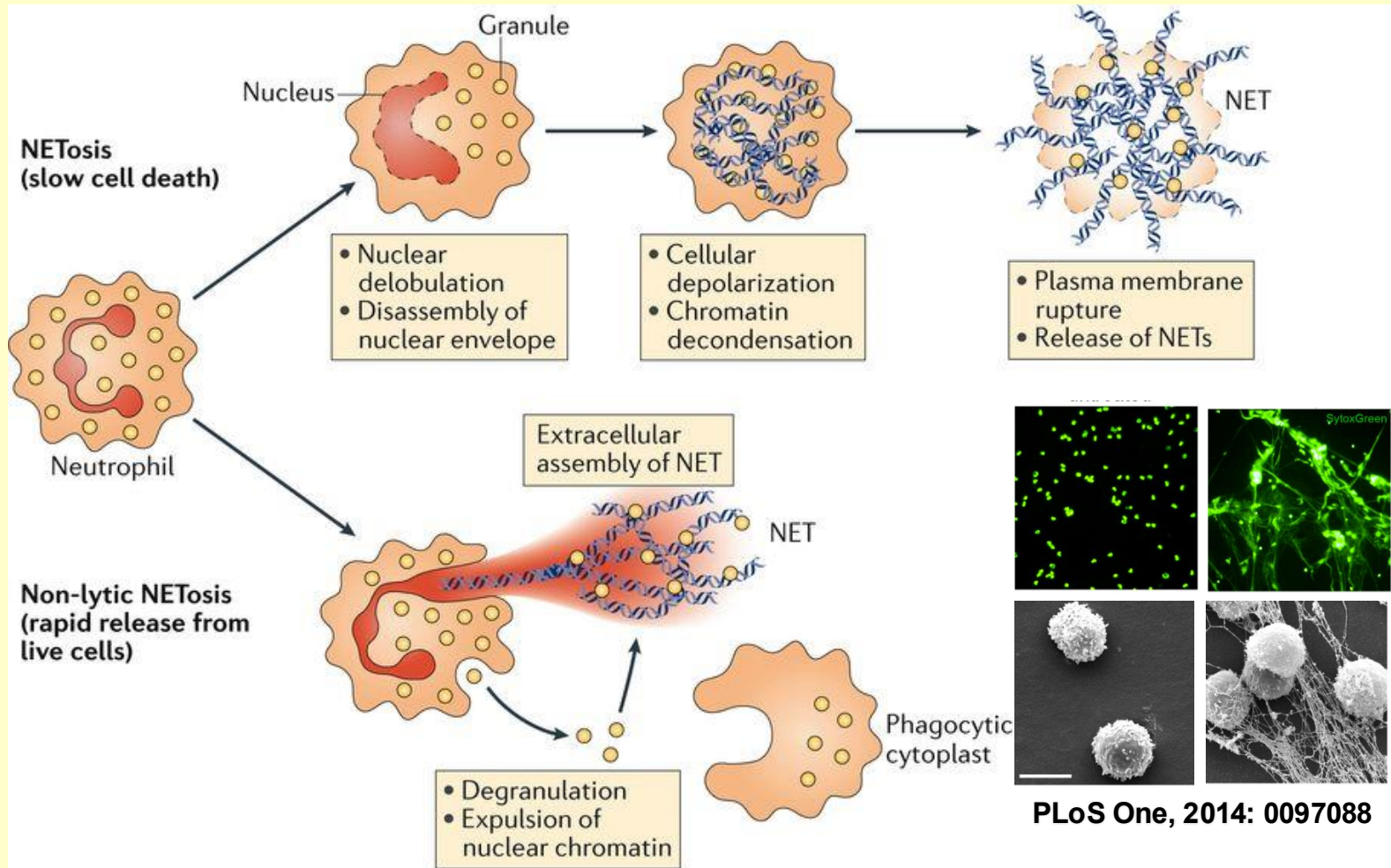
➤ Bindung an zelleigene Strukturen (**DAMP**),
die bei Zellschäden (Apoptose, Nekrose)
freigesetzt.

„**D**anger **A**ssociated **M**olecular **P**attern”
Schaden-assoziierte molekulare Muster

Der Prozess der Phagozytose



Der Prozess of NETs

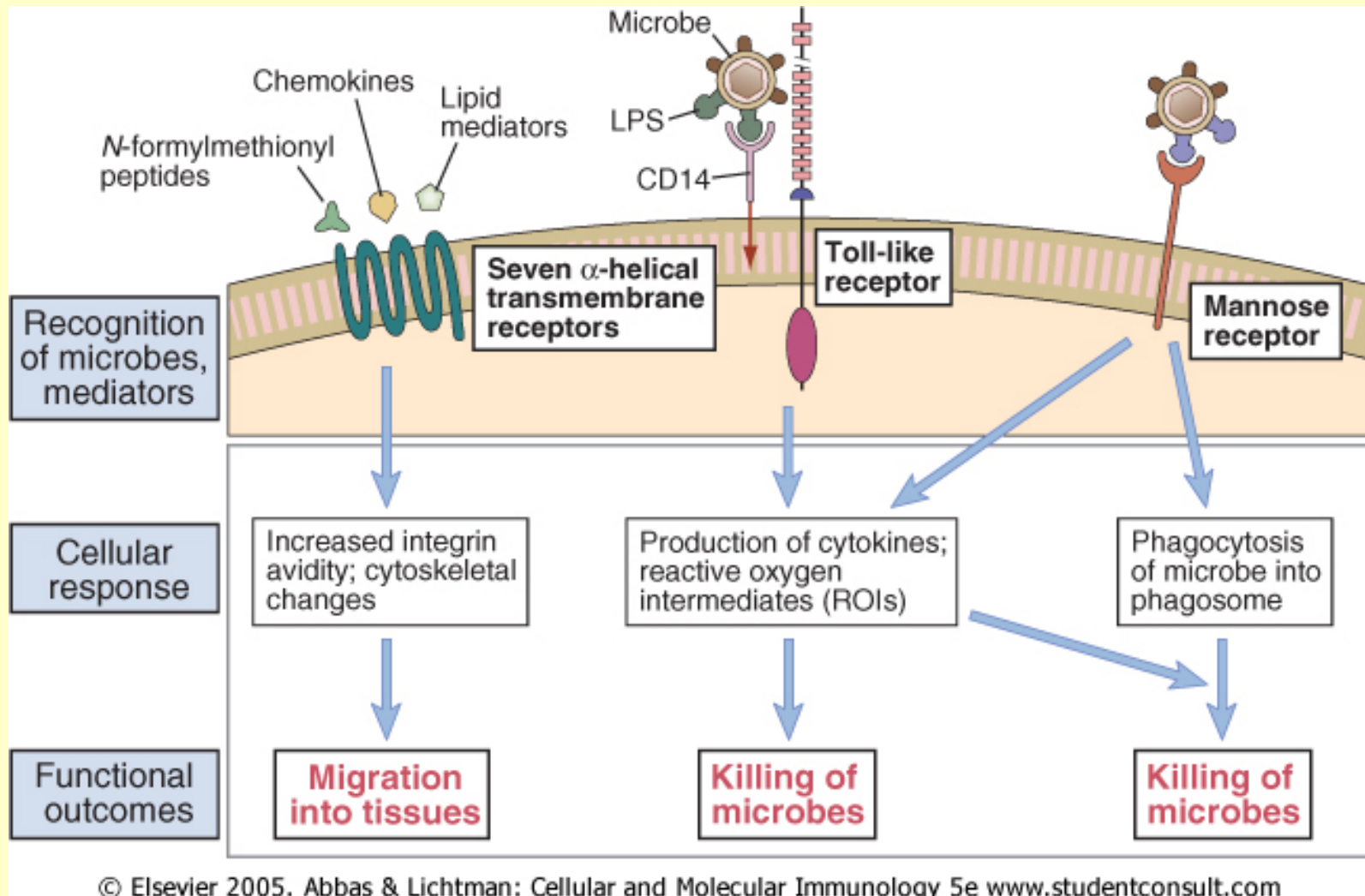


PLoS One, 2014: 0097088

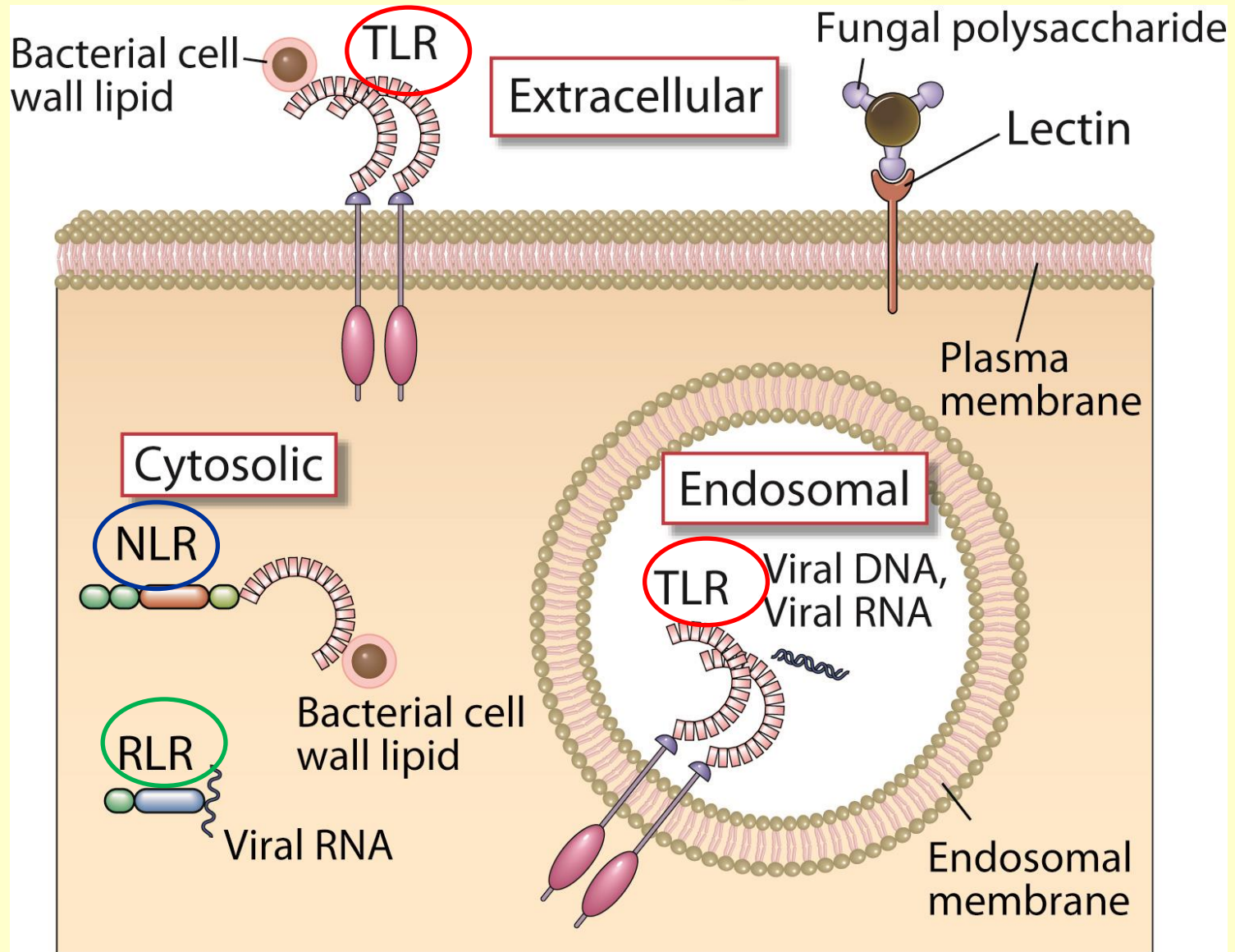
Nature Reviews | Immunology

NET: neutrophile extrazelluläre Fallen

Mustererkennungrezeptoren der Phagozyten

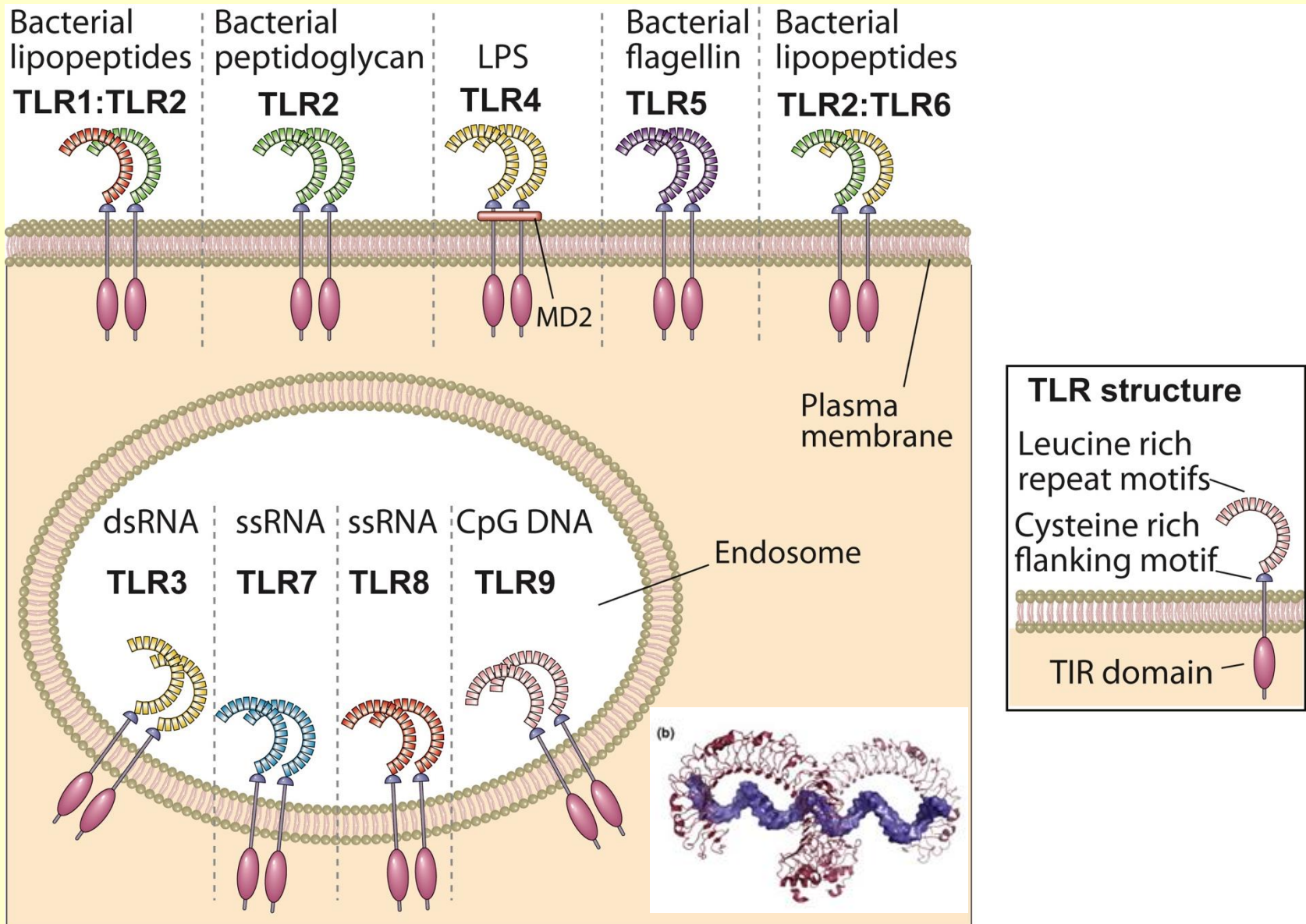


Mustererkennungrezeptoren

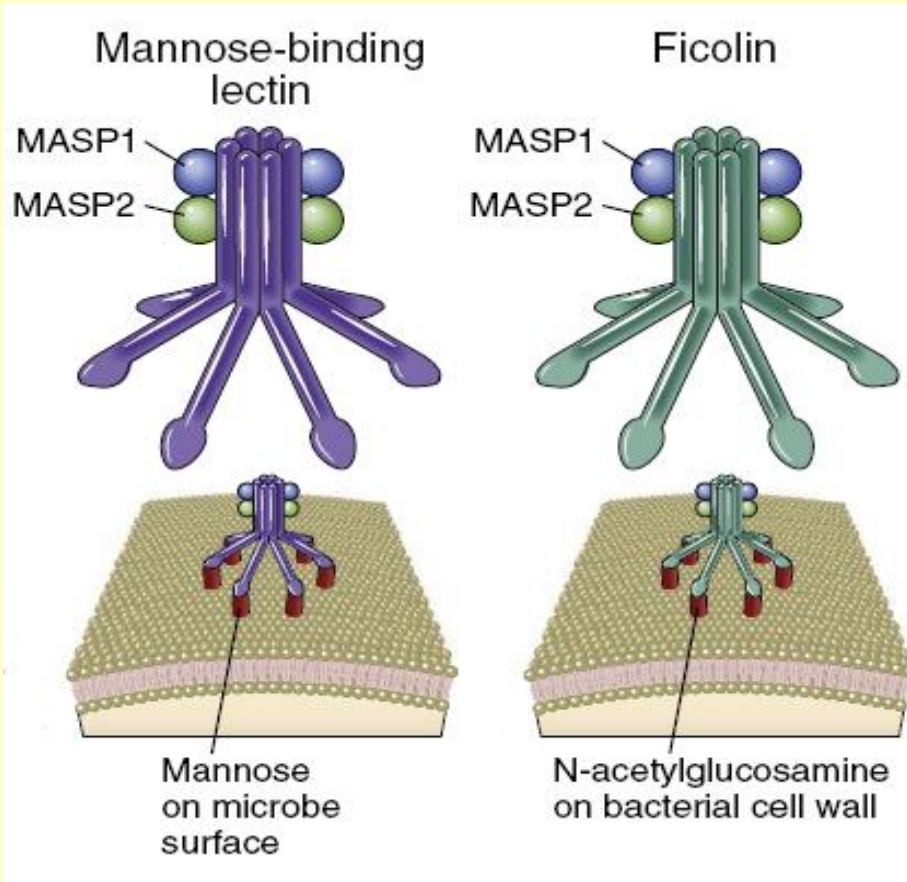


Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR)
NOD-ähnlichen Rezeptoren (NLR)
RIG-ähnlichen Rezeptoren (RLR)

Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR)

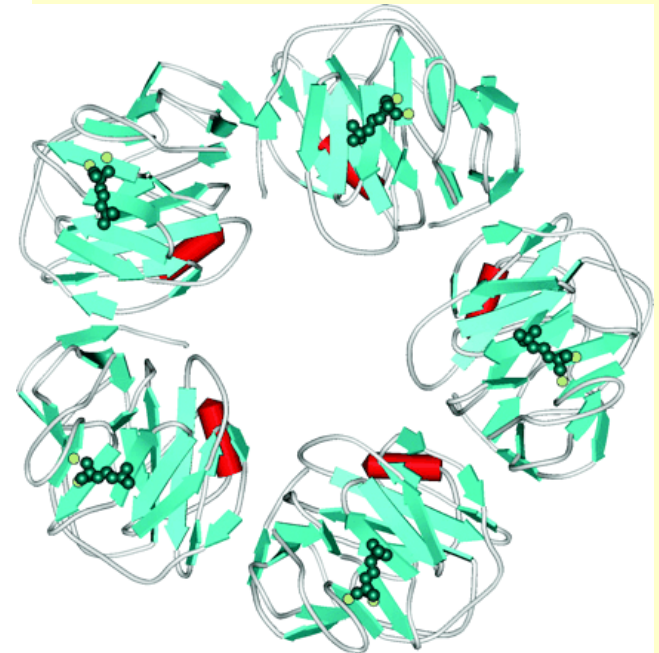


Lösliche Mustererkennungsmoleküle



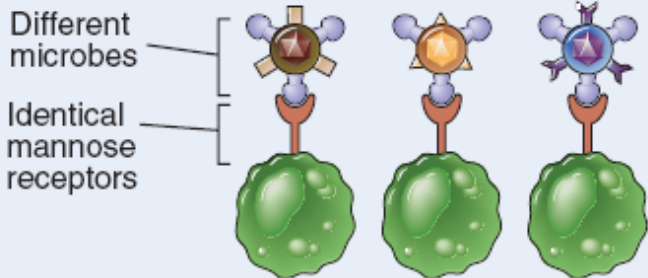
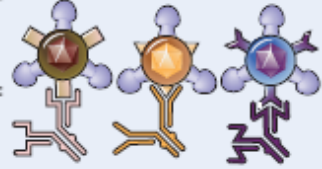
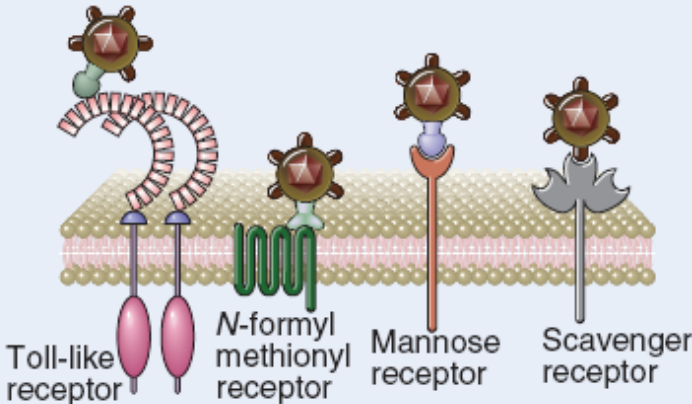
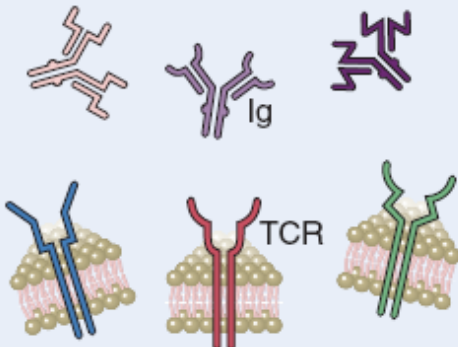
Collectin
(MBL, SP-A, SP-D): C-Typ Lektin Domän

Ficolin:
Fibrinogen Domän

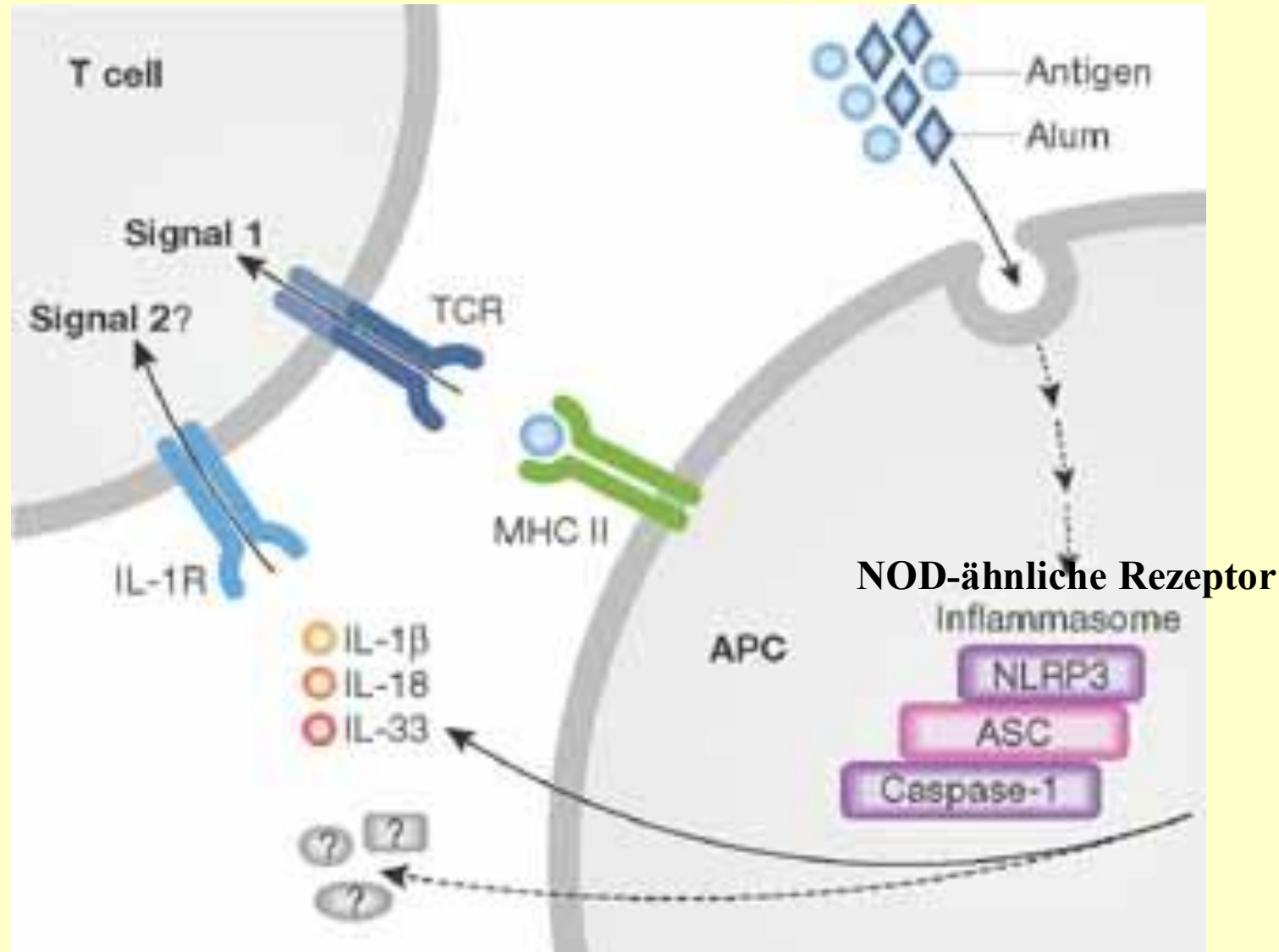


Pentraxin:
C-reaktives Protein (CRP), Serum amyloid P

Die Spezifität von angeborenen und erworbenen Immunität

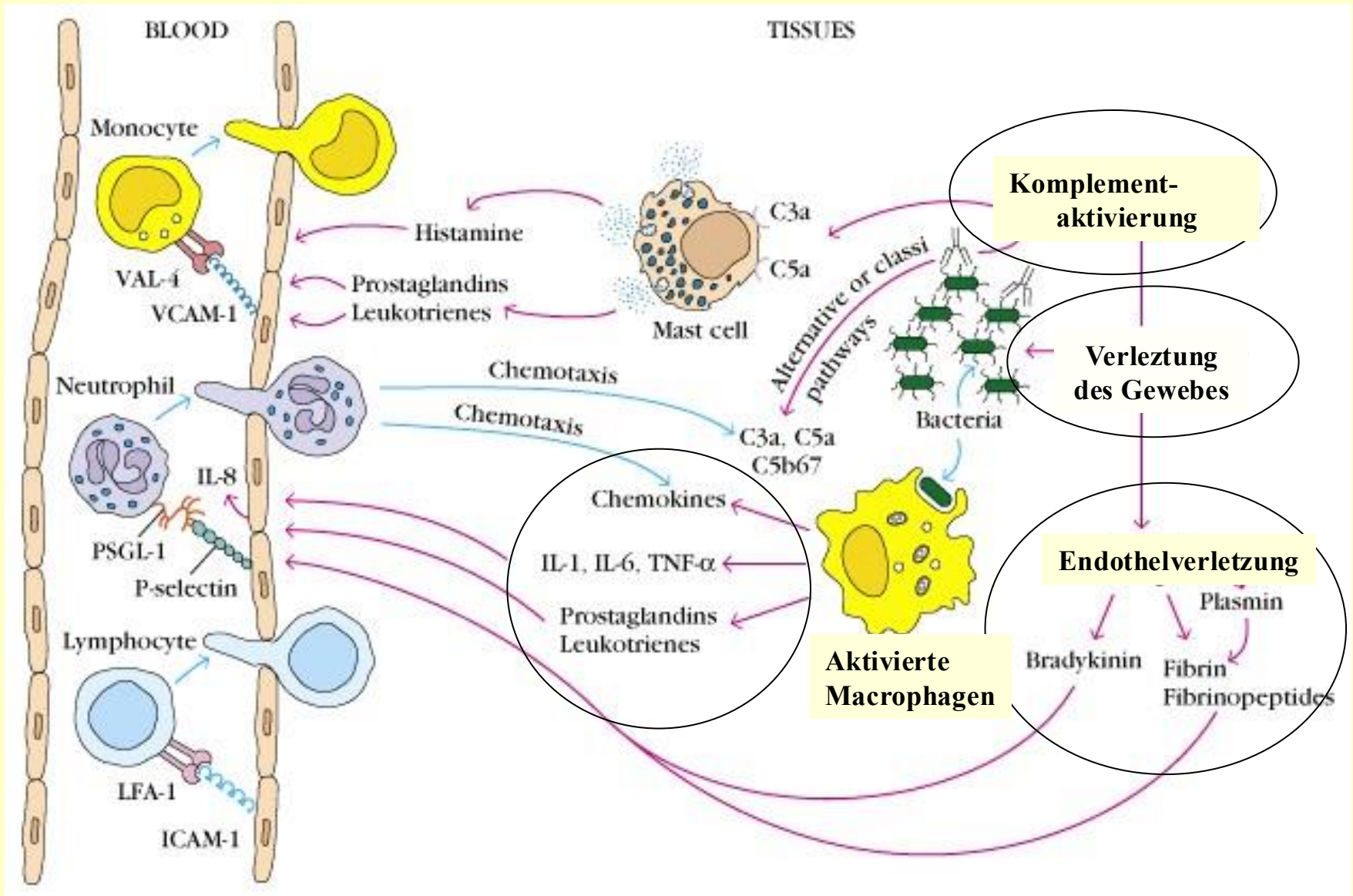
	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) Different microbes Identical mannose receptors 	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens Different microbes Distinct antibody molecules 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)  Toll-like receptor N-formyl methionyl receptor Mannose receptor Scavenger receptor	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; 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	Yes; healthy host cells are not recognized 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

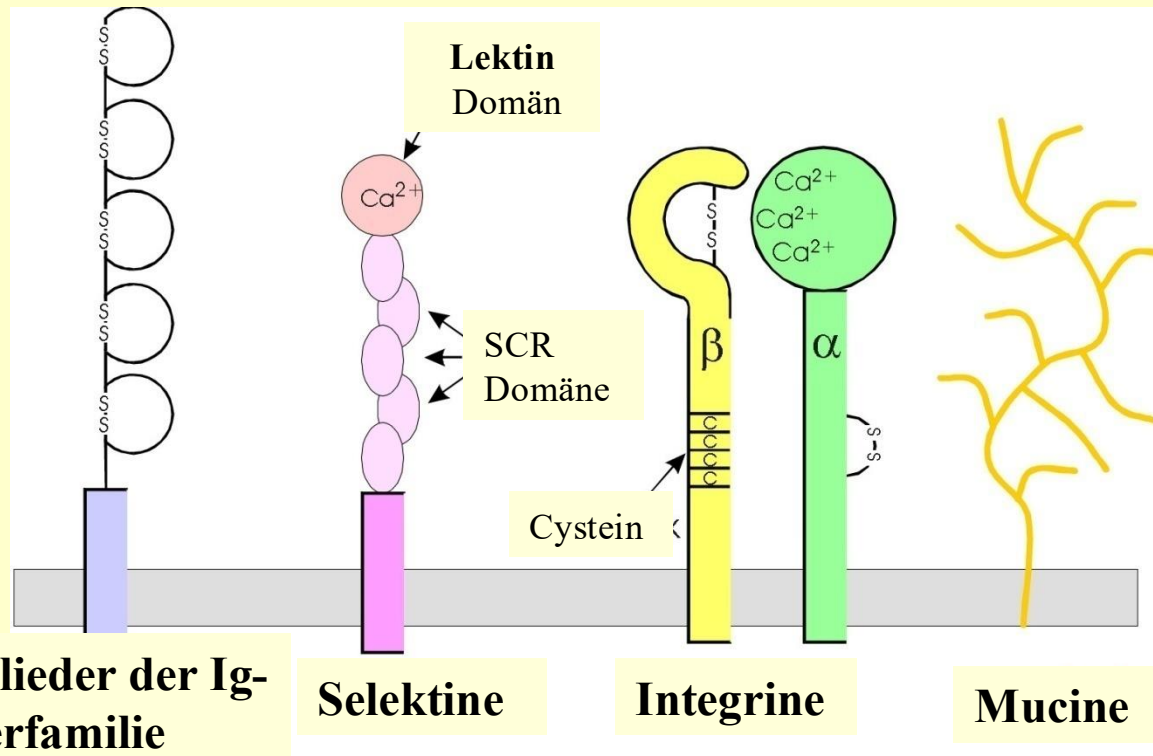


- Die verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Die Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

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

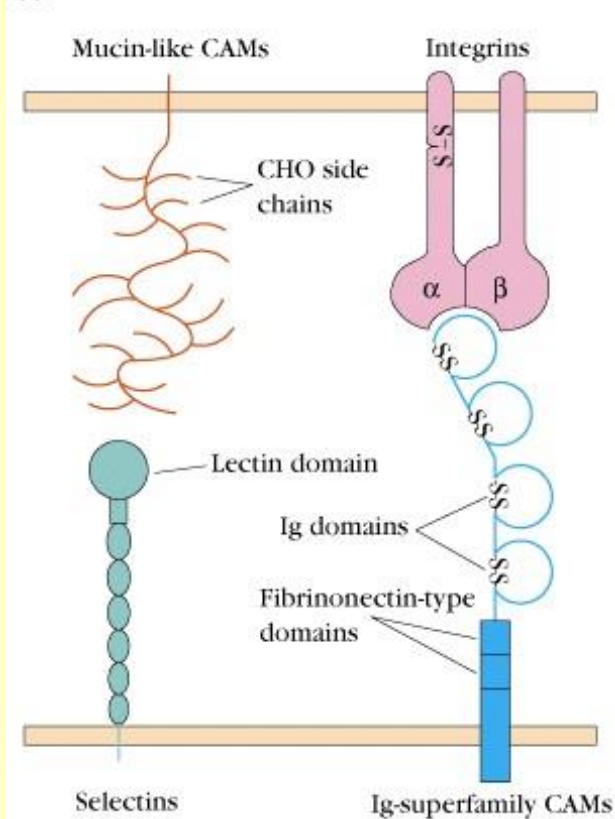
CD40, CD40L

CD19/CD21/CD81

CD22

Adhäsionsmolekülpaare bilden Rezeptor - Ligand -Verbindungen

(a) General structure of CAM families



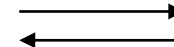
(b) Selected CAMs belonging to each family

Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1
CD34
PSGL-1
MAdCAM-1

Selectins:

L-selectin
P-selectin
E-selectin

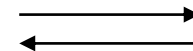


Ig-superfamily CAMs:

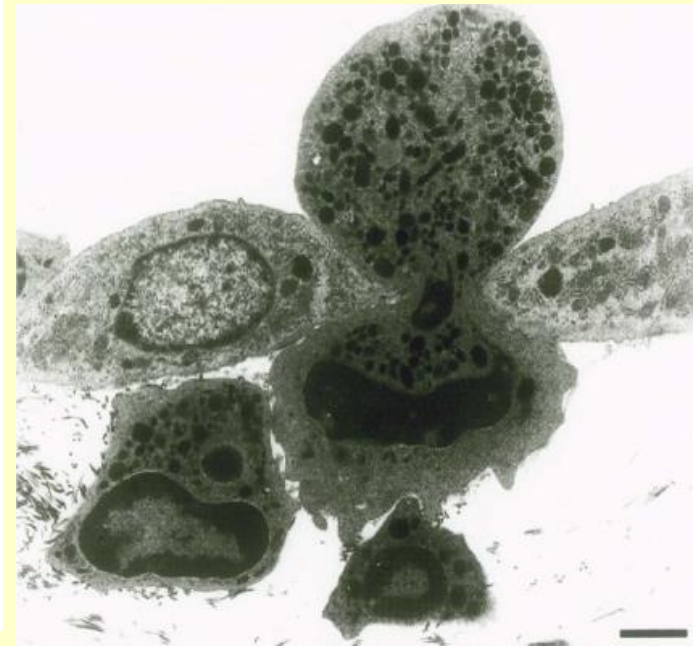
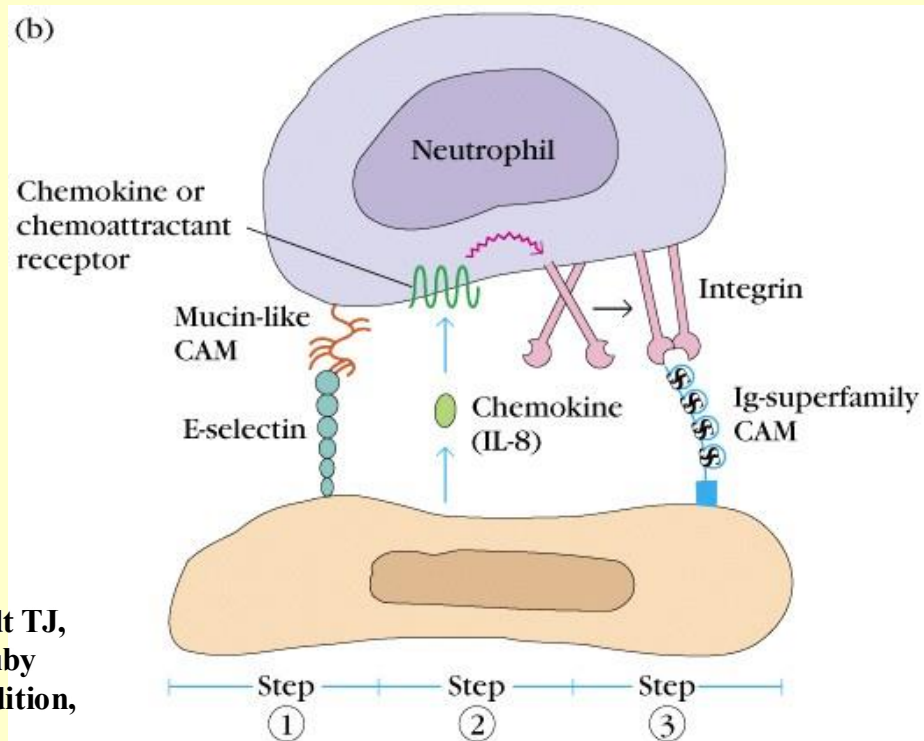
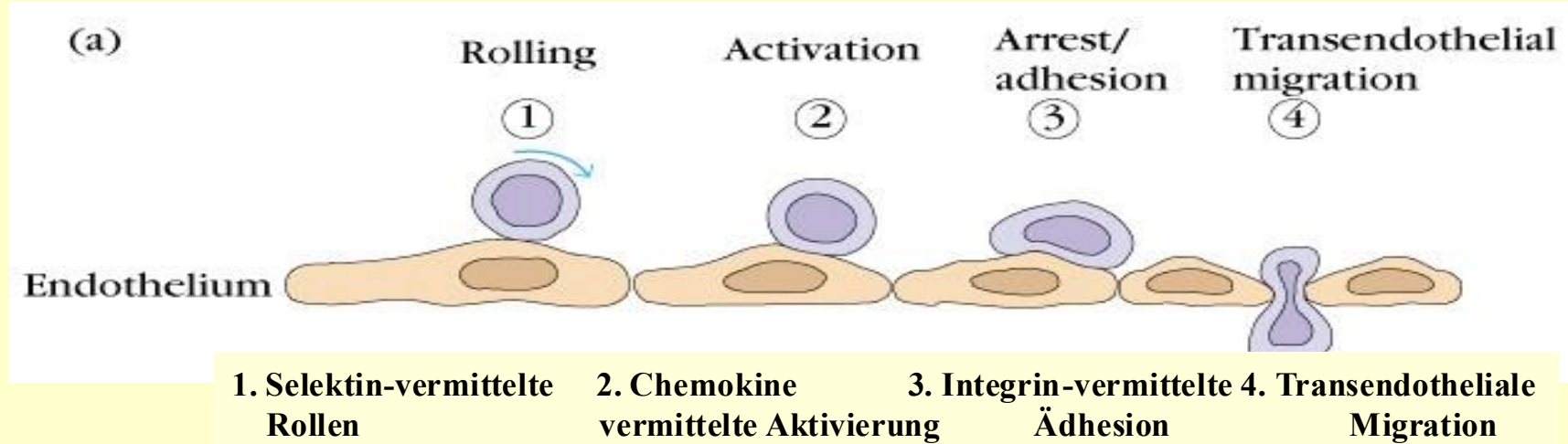
ICAM-1, -2, -3
VCAM-1
LFA-2 (CD2)
LFA-3 (CD58)
MAdCAM-1

Integrins:

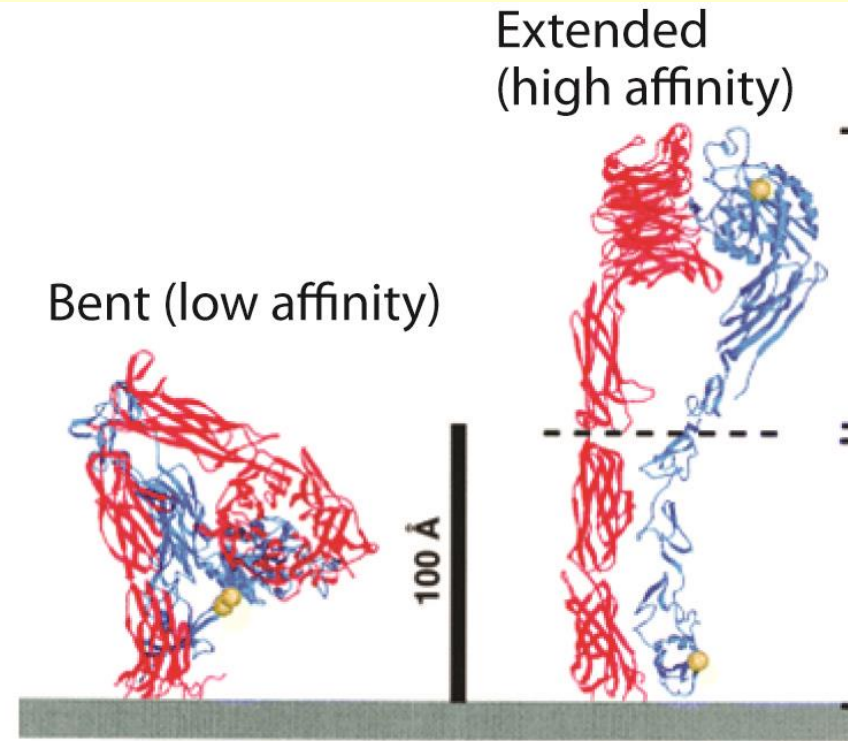
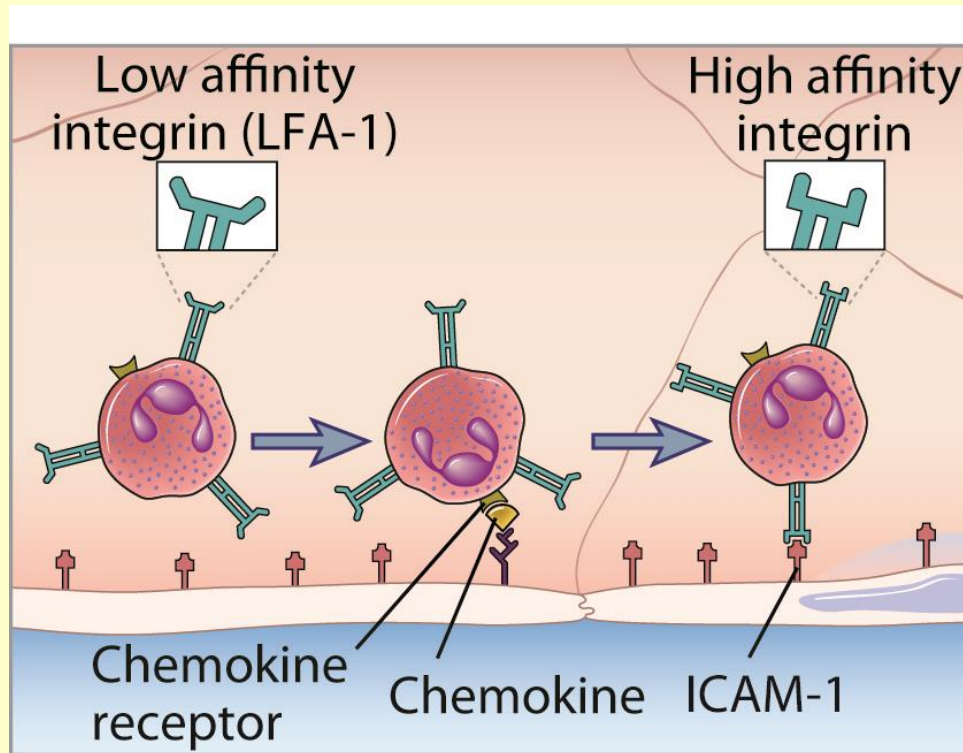
$\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4, LPAM-2)
 $\alpha 4 \beta 7$ (LPAM-1)
 $\alpha 6 \beta 1$ (VLA-6)
 $\alpha L \beta 2$ (LFA-1)
 $\alpha M \beta 2$ (Mac-1)
 $\alpha X \beta 2$ (CR4, p150/95)



Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium



Chemokinen verursachen die Konformationswechseln von Integrine



INTEGRIN: Leukozyten funktionelle Antigen 1 (LFA-1)

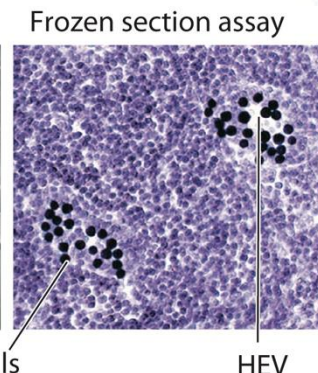
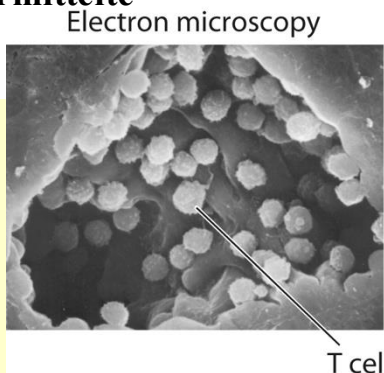
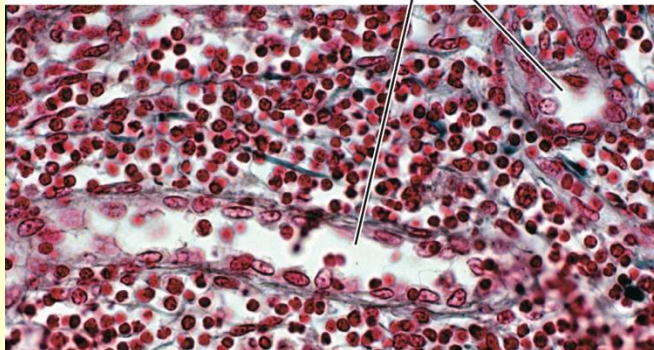
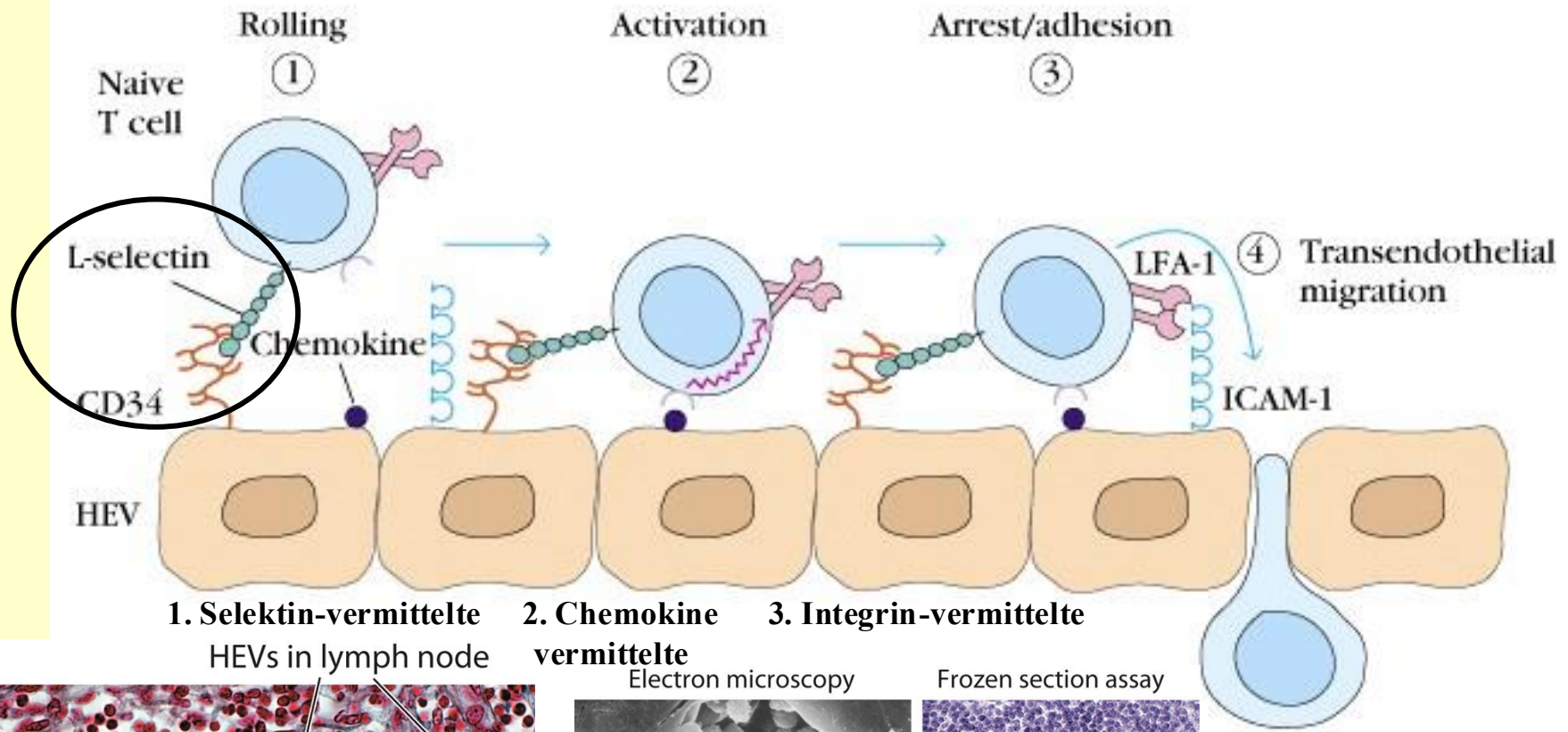


IG SUPERFAMILIE: Interzelluläre Adhäsionmolekül 1 (ICAM-1)

Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Naive Lymphozyten migrieren in die peripheren lymphatische Geweben:

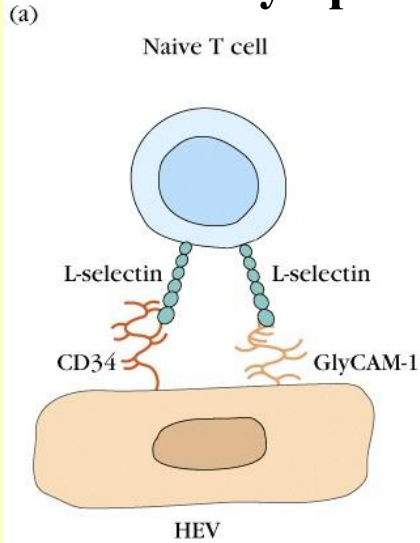
Rolle von Hochendotheliale Venolen (HEV) und Adhäsionsmolekülen:



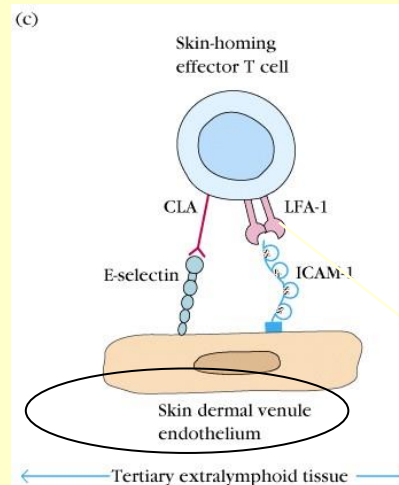
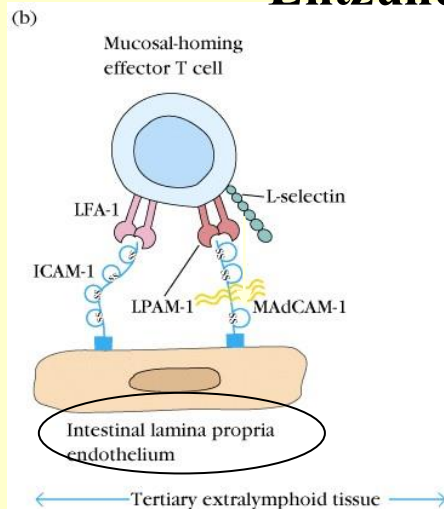
Goldsby RA, Kindt TJ,
Osborne BA: Kuby
Immunology 4th Edition, 2000.

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

Sekundäres lymphatisches Gewebe

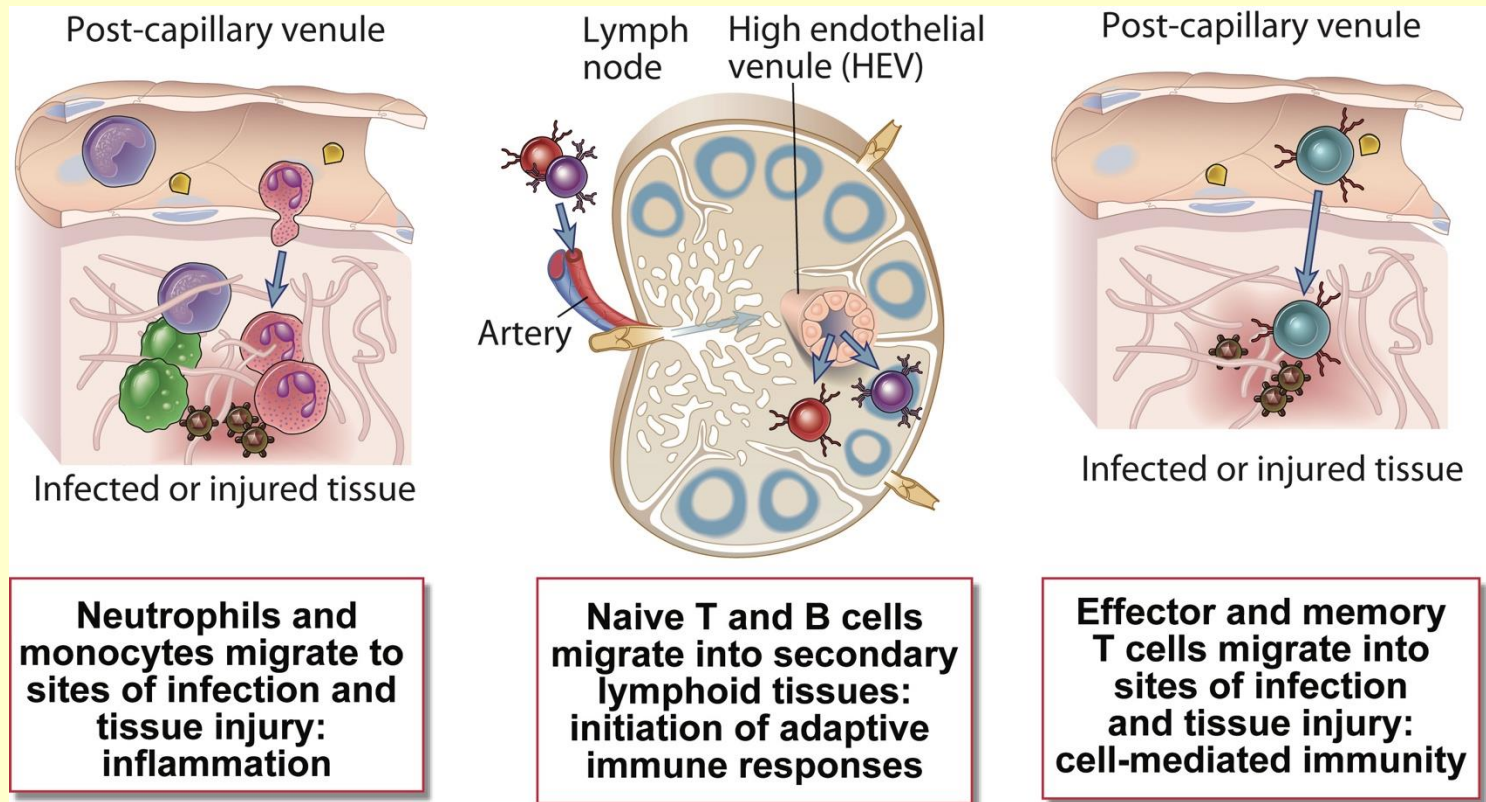


Entzündliches Gewebe



Falus A: Adj király katonát!, 1999.

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



Rolle:

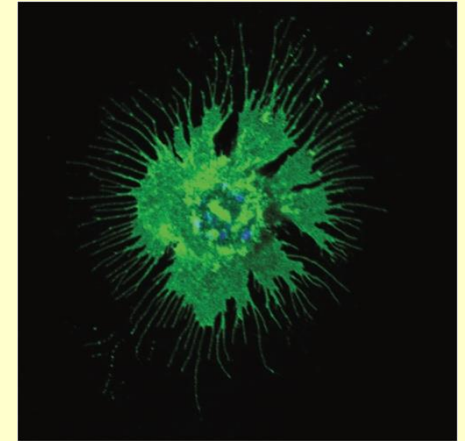
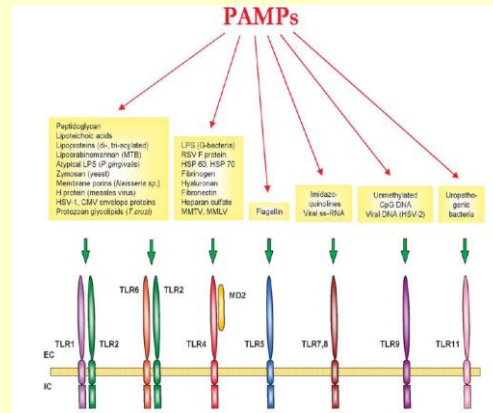
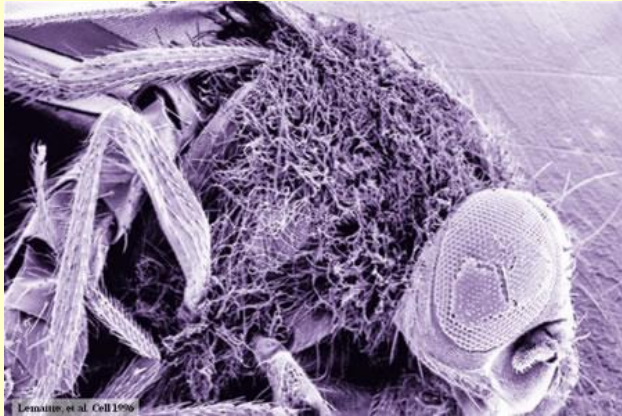
- Fördert das Treffen mit Antigen
- Fördert die Anfang von der Entzündung

Mechanismen:

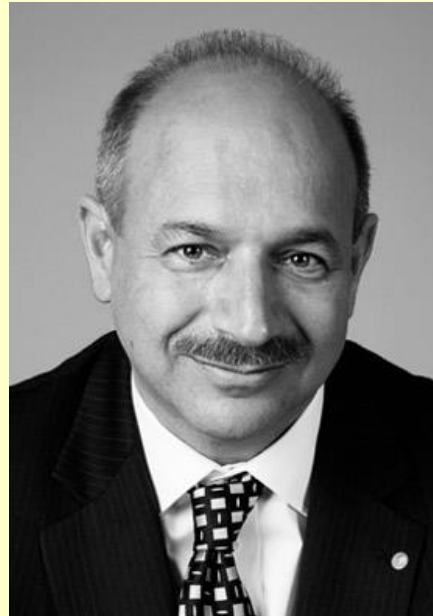
- Extravasation: Die Adhäsion dann die Transmigration von Leukozyten passiert durch die Endothelzellen von Kreislauf in die Geweben.

Alle Lymphozyten zirkulieren etwa 1-2 mal pro Tag.

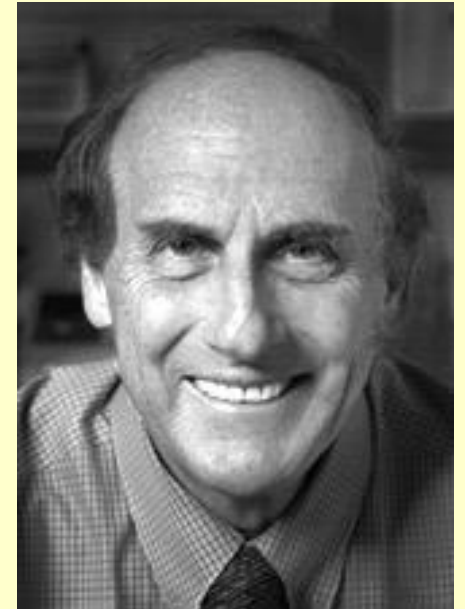
Die Nobelpreisträgern in Medizin oder Physiologie 2011 für Forschung der Angeborene Immunität



Jules A. Hoffmann



Bruce A. Beutler



Ralph M. Steinmann