



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



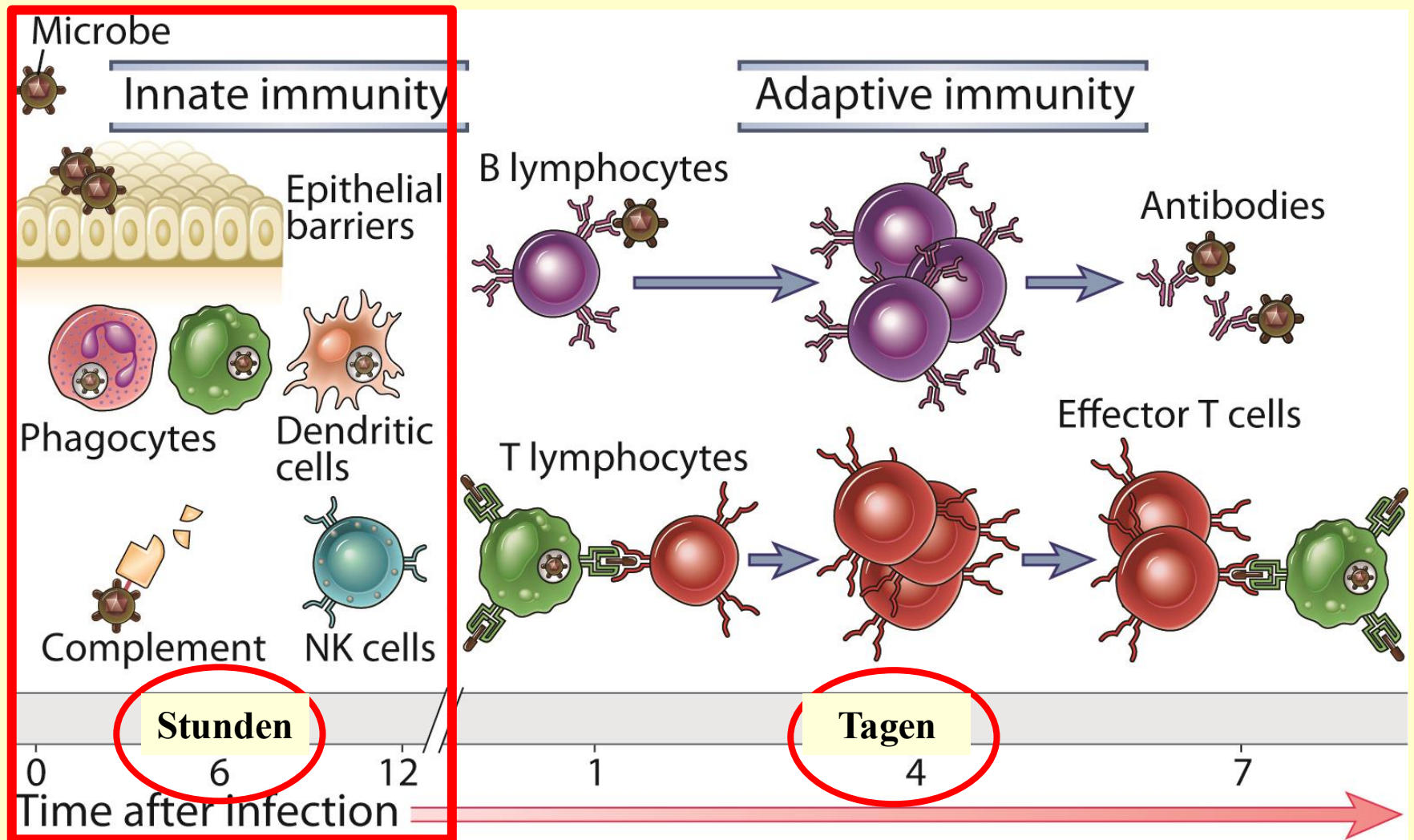
Grundlagen der Immunologie

6. Vorlesung

Angeborene Immunität: Entzündung,
Zytokine

Timea Berki

Zeitlicher Ablauf der Immunantwort



Akute entzündliche Antwort

Monozyt / DC Differenzierung

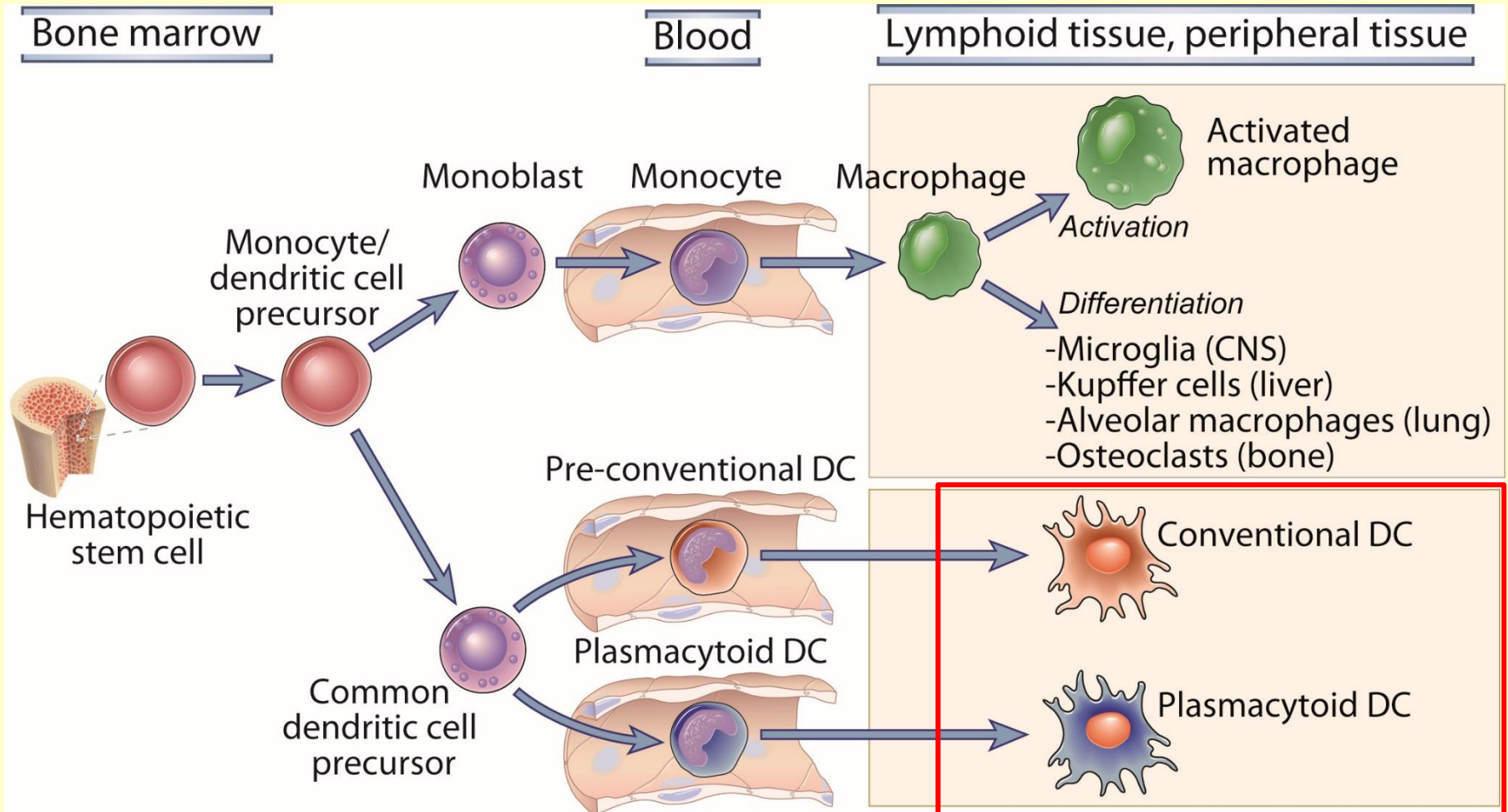


Fig. 2-2

Lösliche Bestandteile der angeborene Immunität

Plasmaproteine

**Komplementsystem,
Opsonine**

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

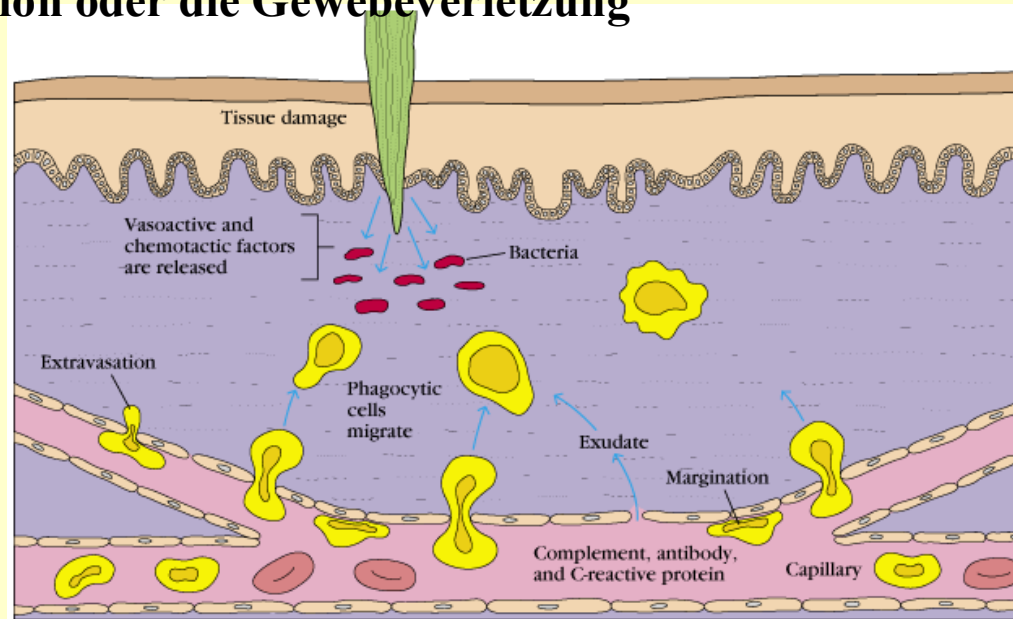
Surfactant-Protein A, D ^a	Kollektine
C-reaktives Protein (CRP) ^a	Pentraxin
Antikörper (IgG)	
C1q	Kollektin
Mannanbindendes Lektin (MBL) ^a	Kollektin
Serumamyloid A ^a	Pentraxin
C4b, C3b	Homolog zueinander

^aSie sind häufig Akute-Phase-Proteine

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

Akute entzündliche Antwort:

- Infektion oder Gewebeverletzung verursacht eine komplexe Kaskade der unspezifischen Ereignisse
- sofortige Antwort
- beschränkt die Infektion oder die Gewebeverletzung

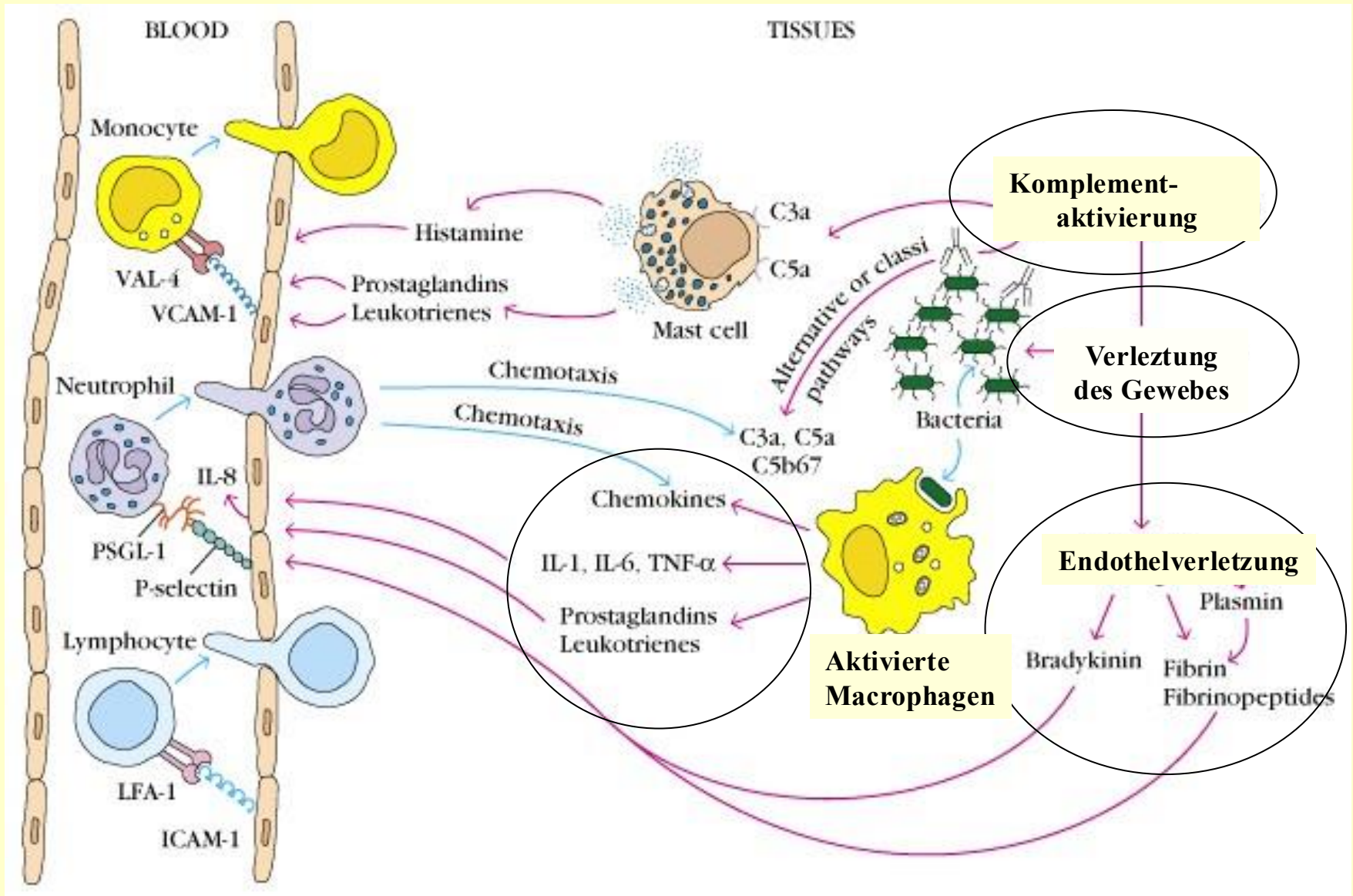


Celsus: beschrieb 4 Zeichen von Entzündung: - rubor (Rötung), calor (Wärmung), dolor (Schmerz), tumor (Schwellung) + functio laesa (Verlust der Funktion)

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

Die Entstehung der Entzündungsreaktion



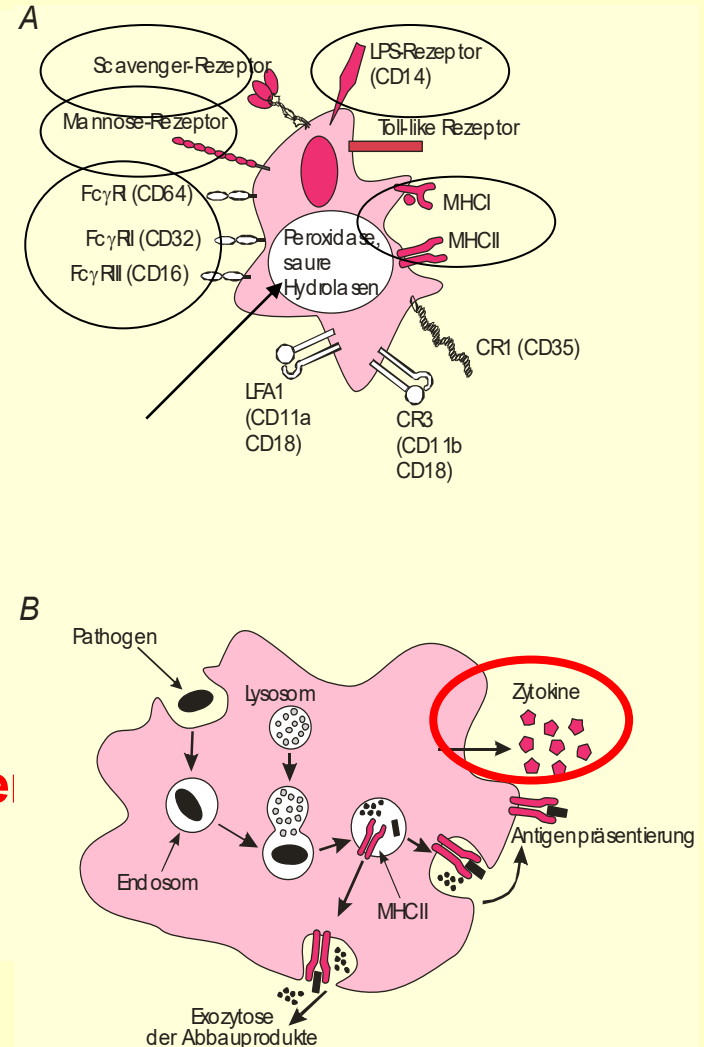
3 Stadien der Makrophagenaktivierung

1. Ruhestadium → Phagozyten

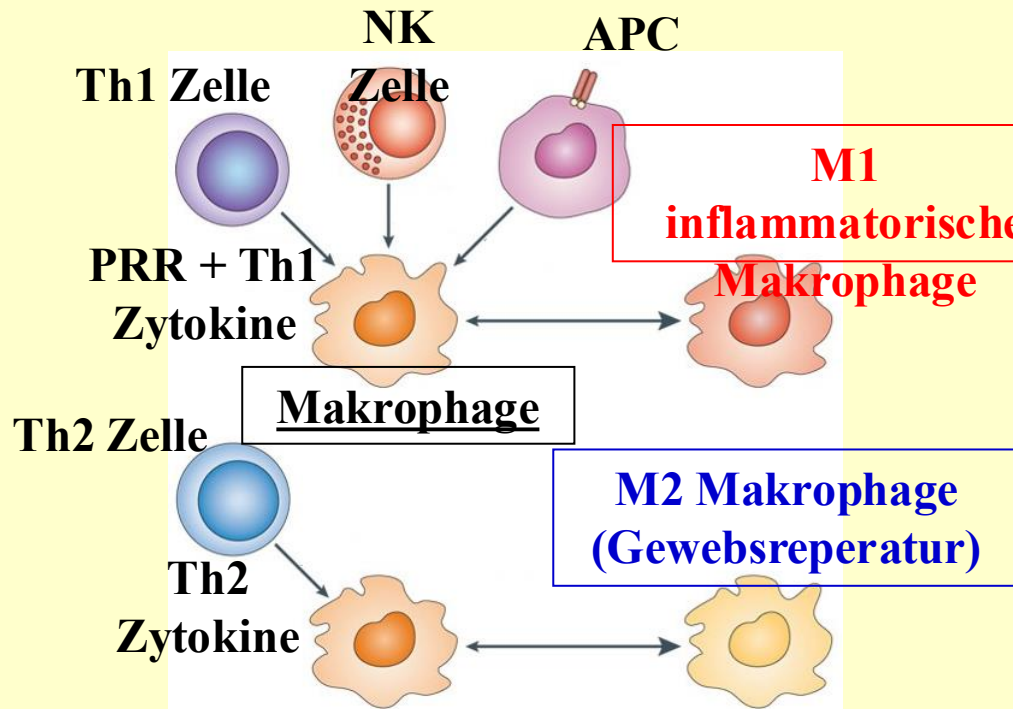
2. Aktiviertes Stadium: → APC

- 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

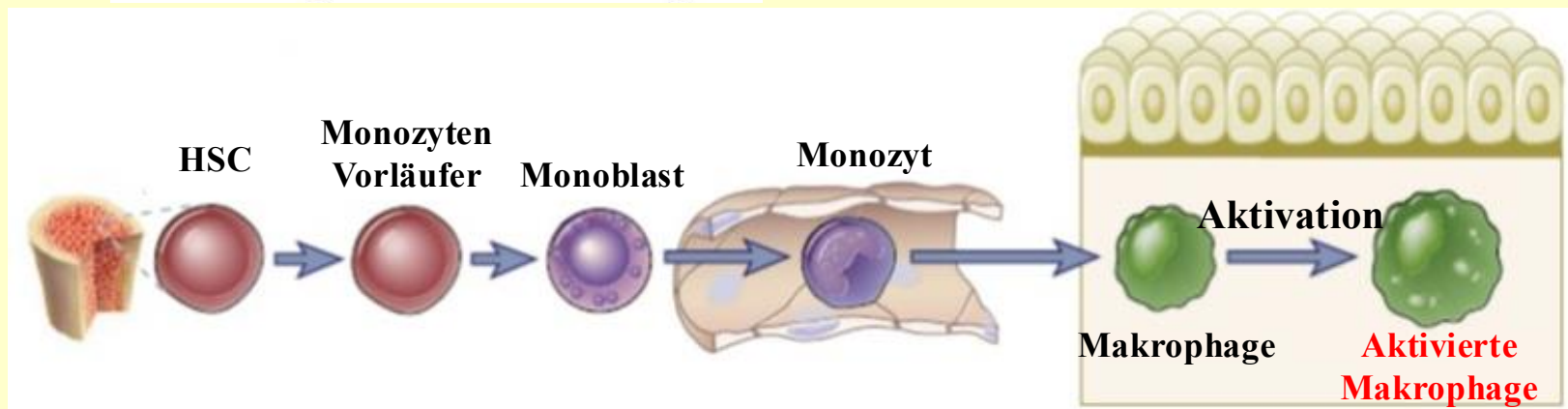


KLASSISCHE AKTIVATION:

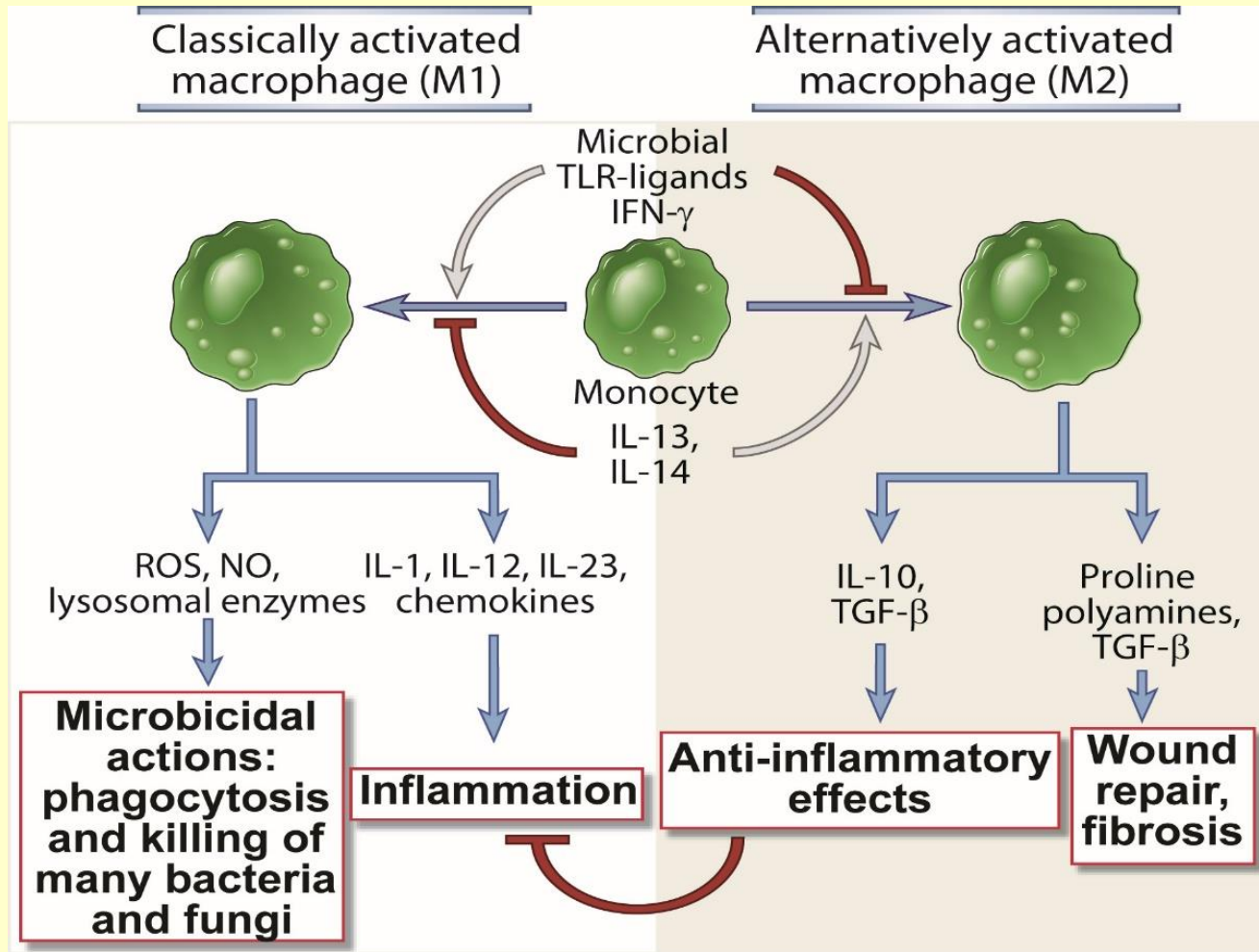
- Produktion inflammatorischer Zytokine (siehe später)
- Produktion von Chemokinen
- Erhöhte Expression von MHC II
- Sie exprimieren Kostimulatorische Moleküle auf ihrer Oberfläche (e.g. CD40, CD80, CD86)

ALTERNATIVE Aktivierungswege:

- M2-Makrophage



Polarisierung von Makrophagen



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

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2001

Zytokine

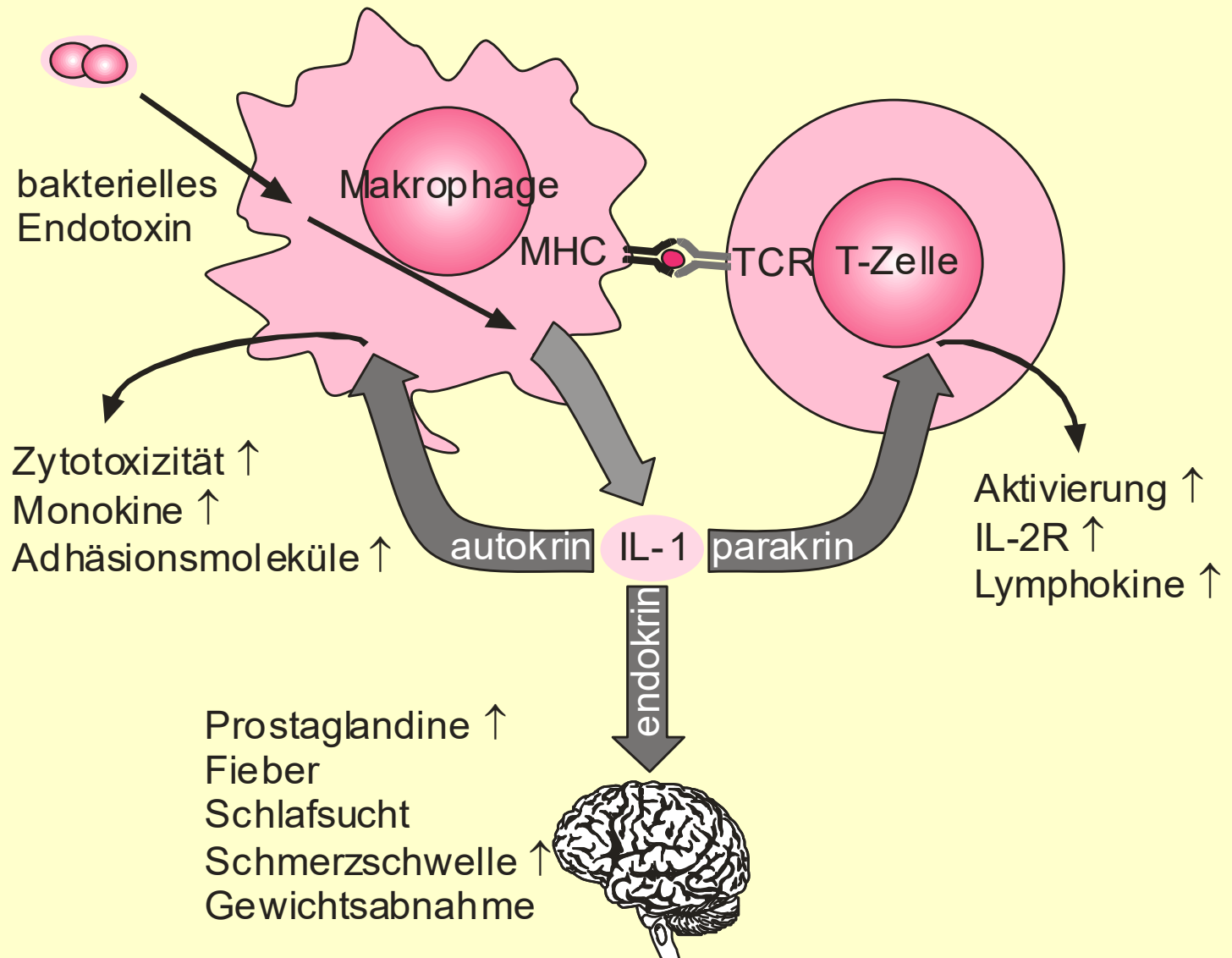
Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- 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

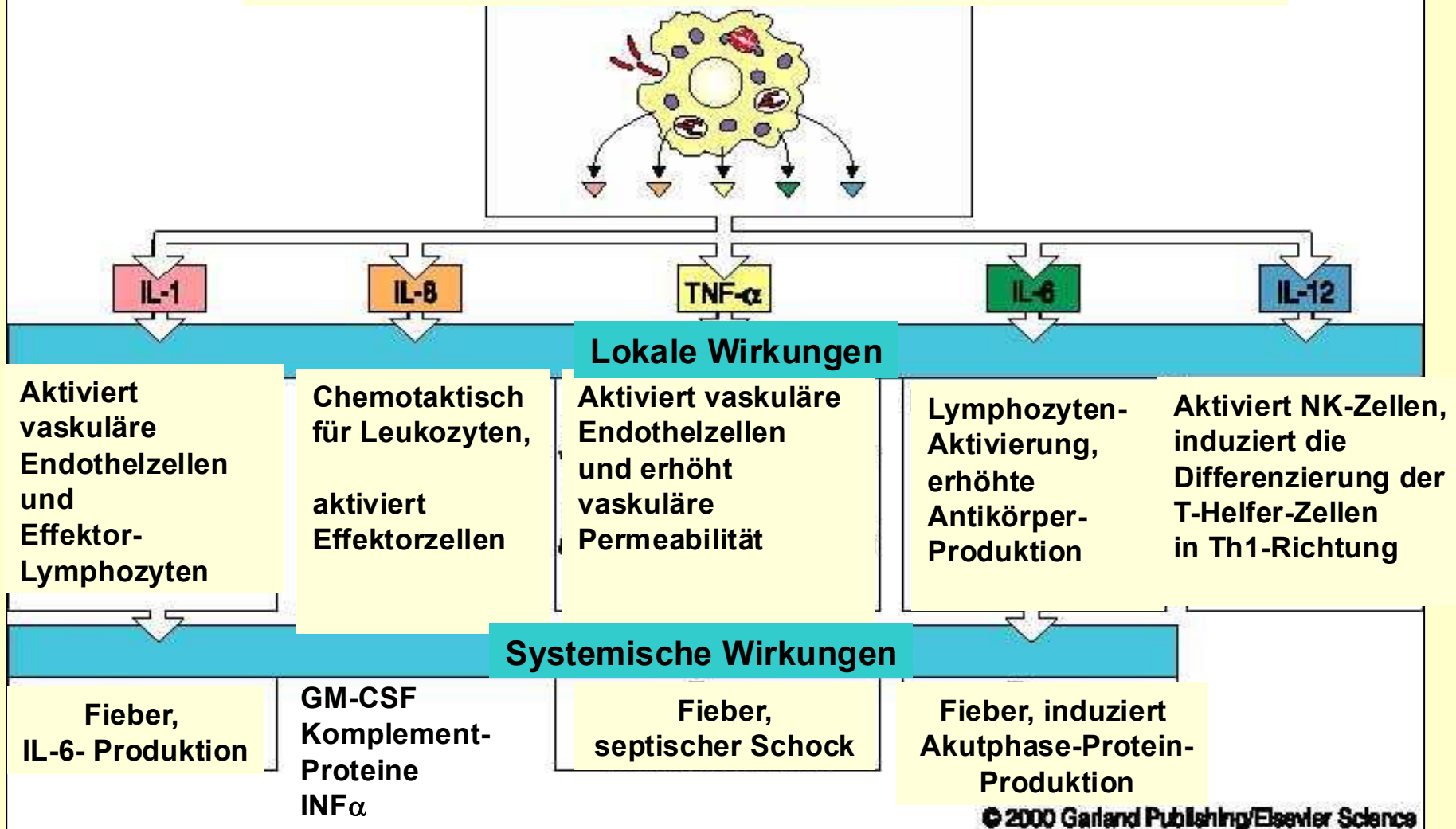
Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



M1 produzieren entzündliche Zytokine

Figure 8.10

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



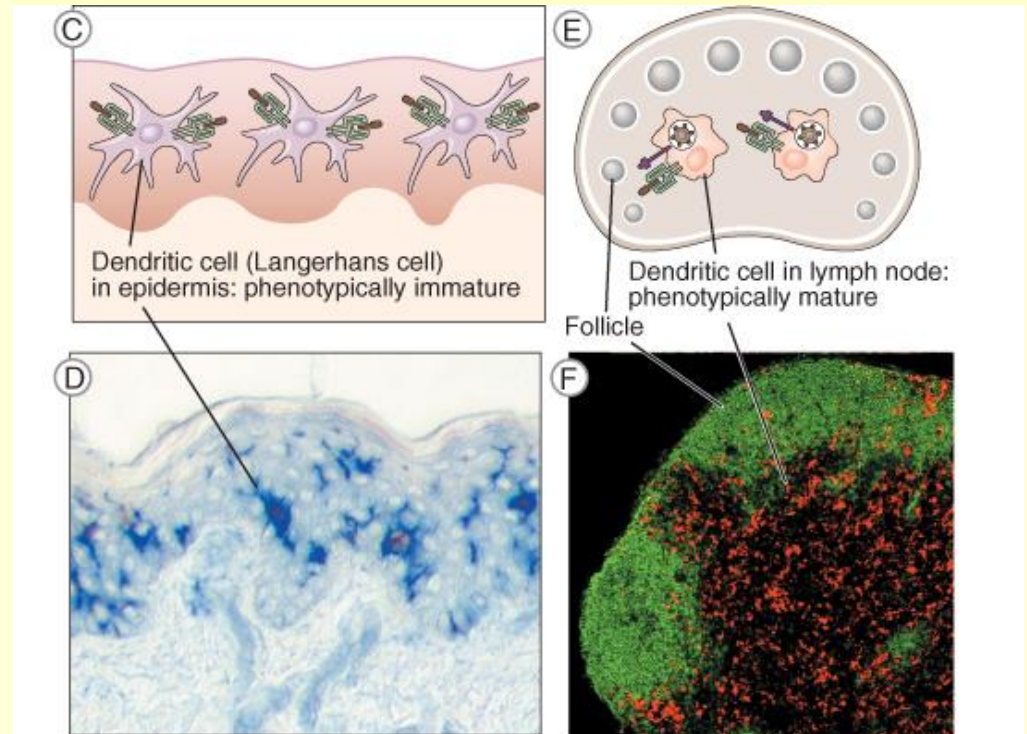
Dendritische Zellen - DC

Rolle:

- Transport von Antigenen
- Migration
- Aktivierung von naiven T-Zellen
- Reifung: MHC-II und B7 werden vermehrt exprimiert

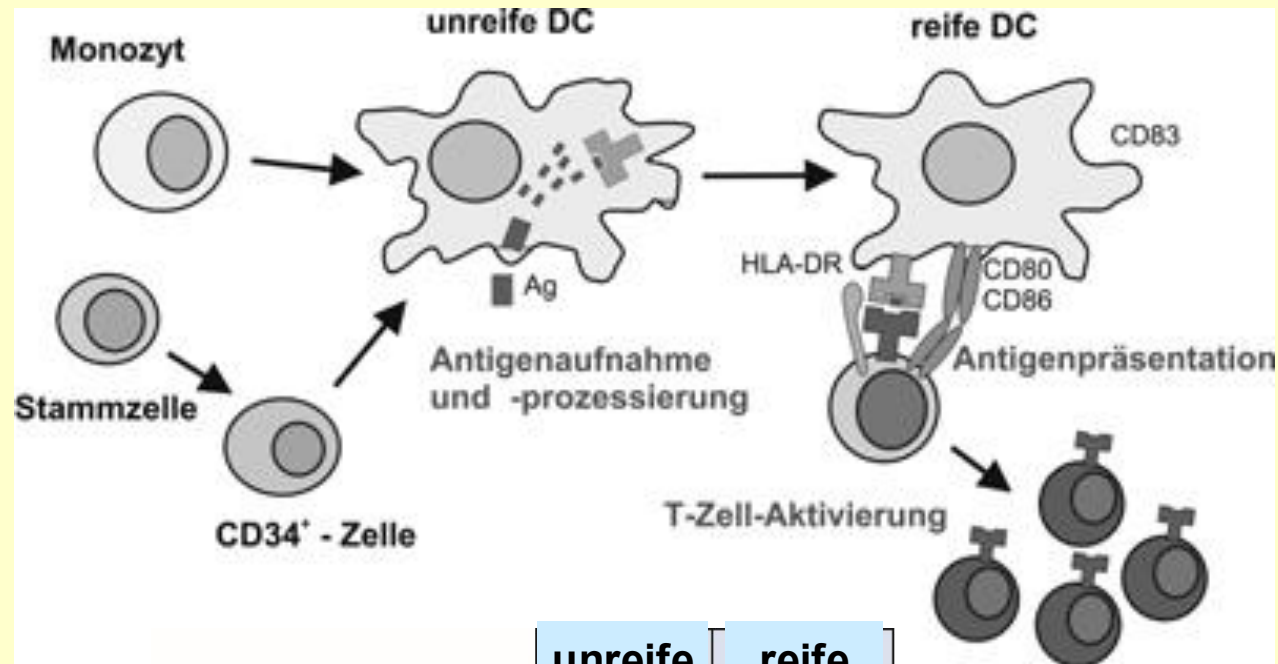
-Typen:

- myeloide dendritische Zellen → APC
- lymphoide dendritische Zellen → periphere T-Zell-Toleranz-Aufrechterhaltung



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

Aktivierung und Reifung der dendritischen Zelle

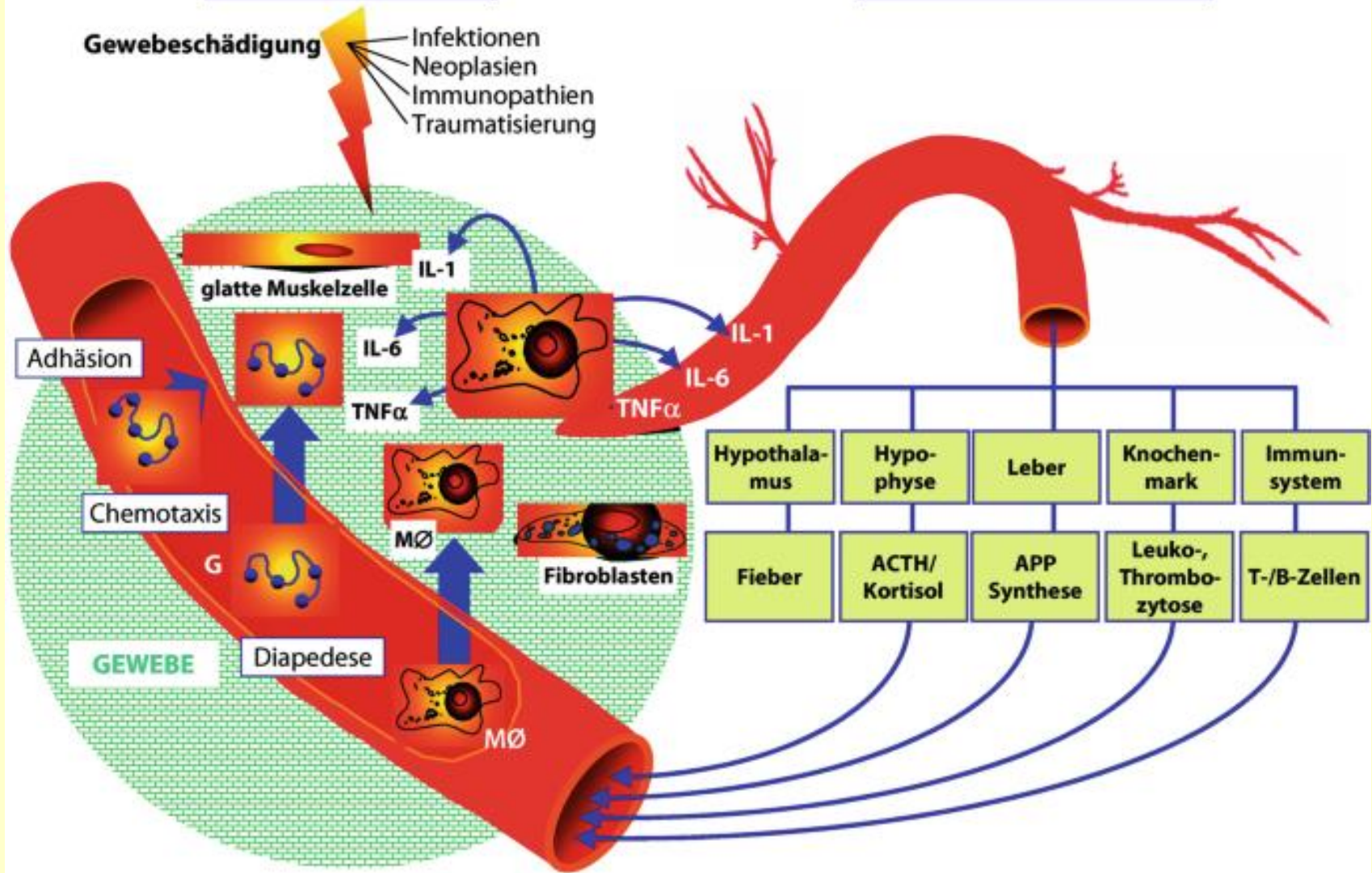


	unreife DC	reife DC
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	–
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	– or low	++
Class II MHC molecules Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

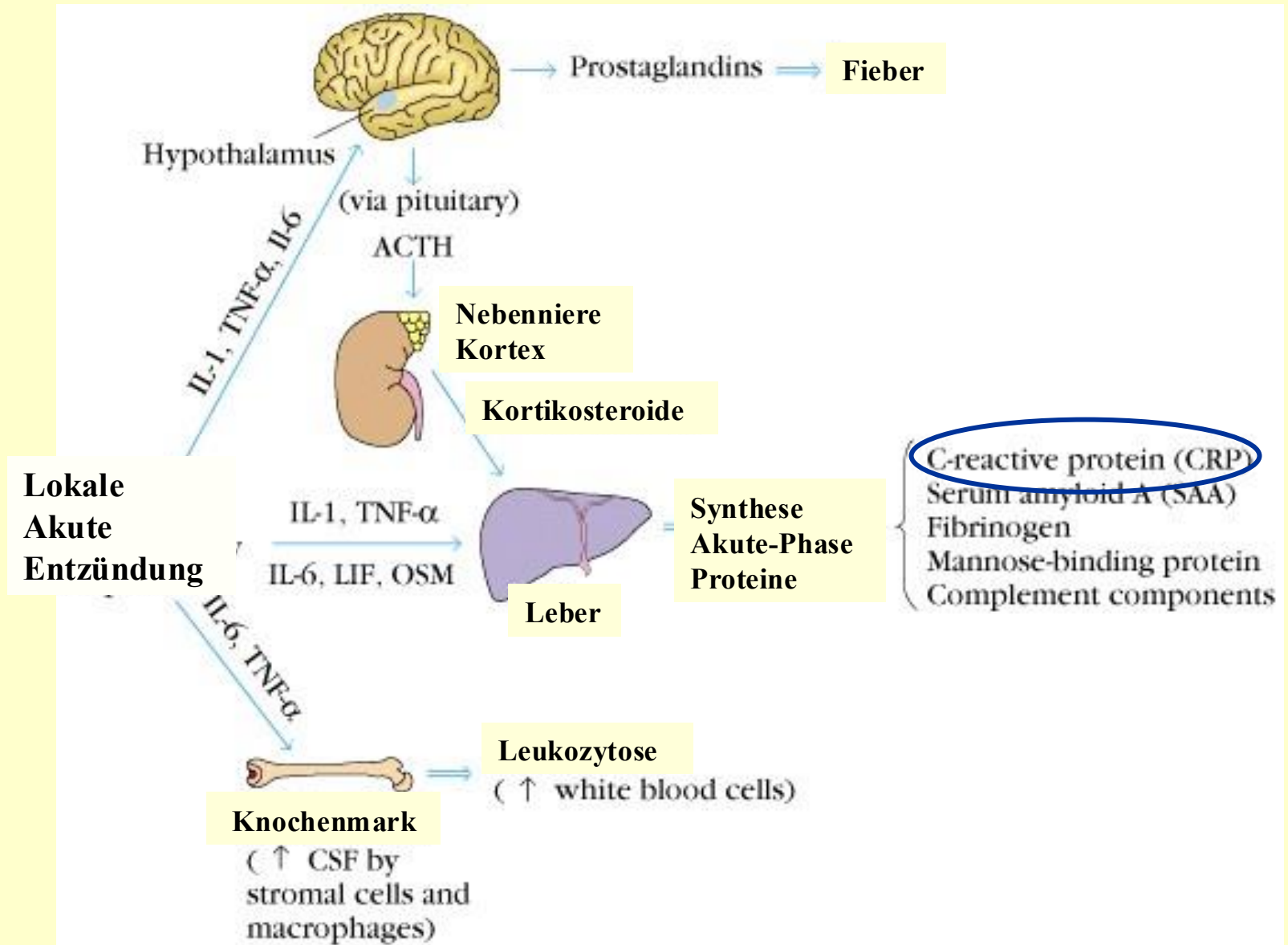
- **Systemische Entzündung**

Lokale Reaktion

Systemische Reaktion

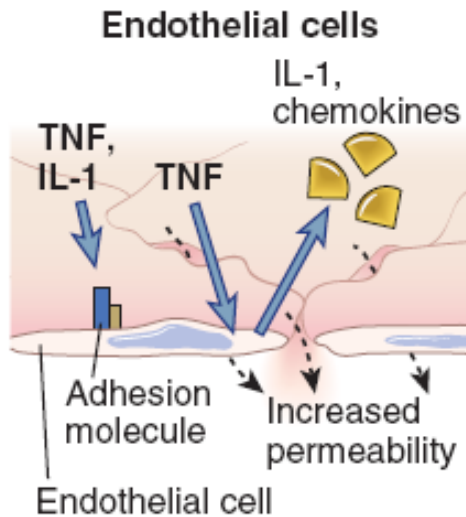


Systemische Entzündung

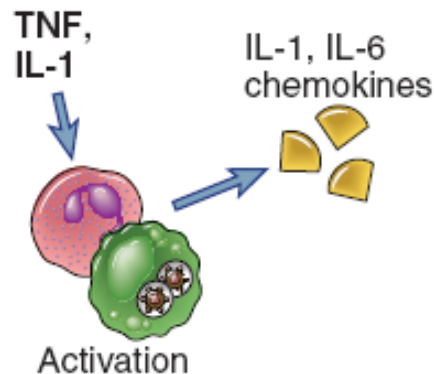


Lokale Entzündung → Systemische Entzündung

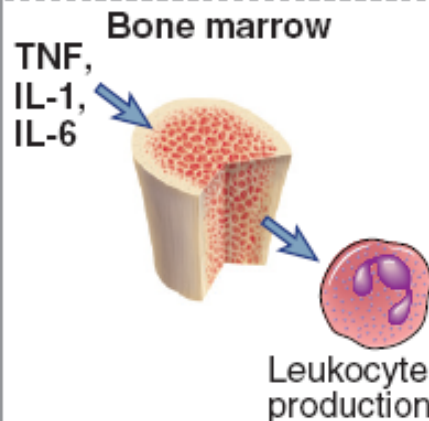
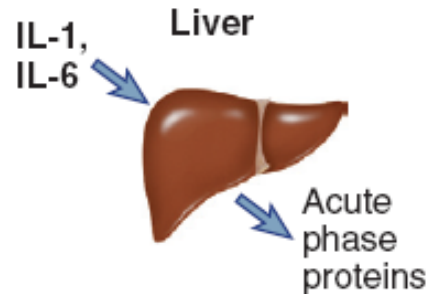
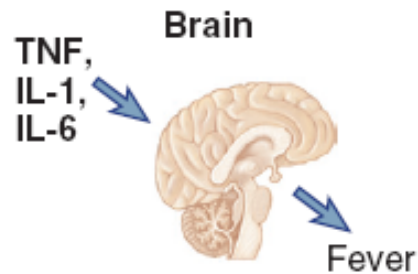
Local inflammation



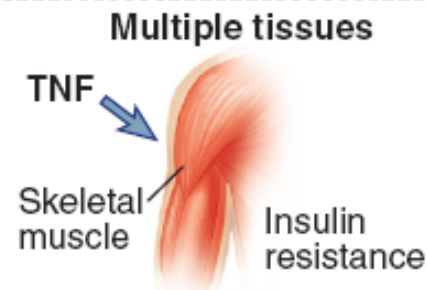
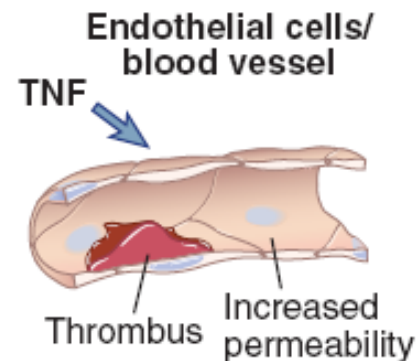
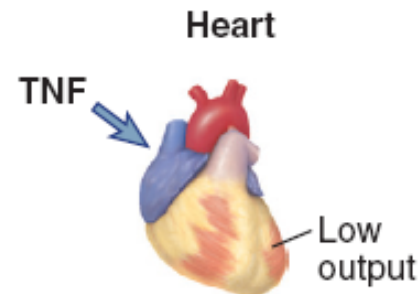
Leukocytes



Systemic protective effects

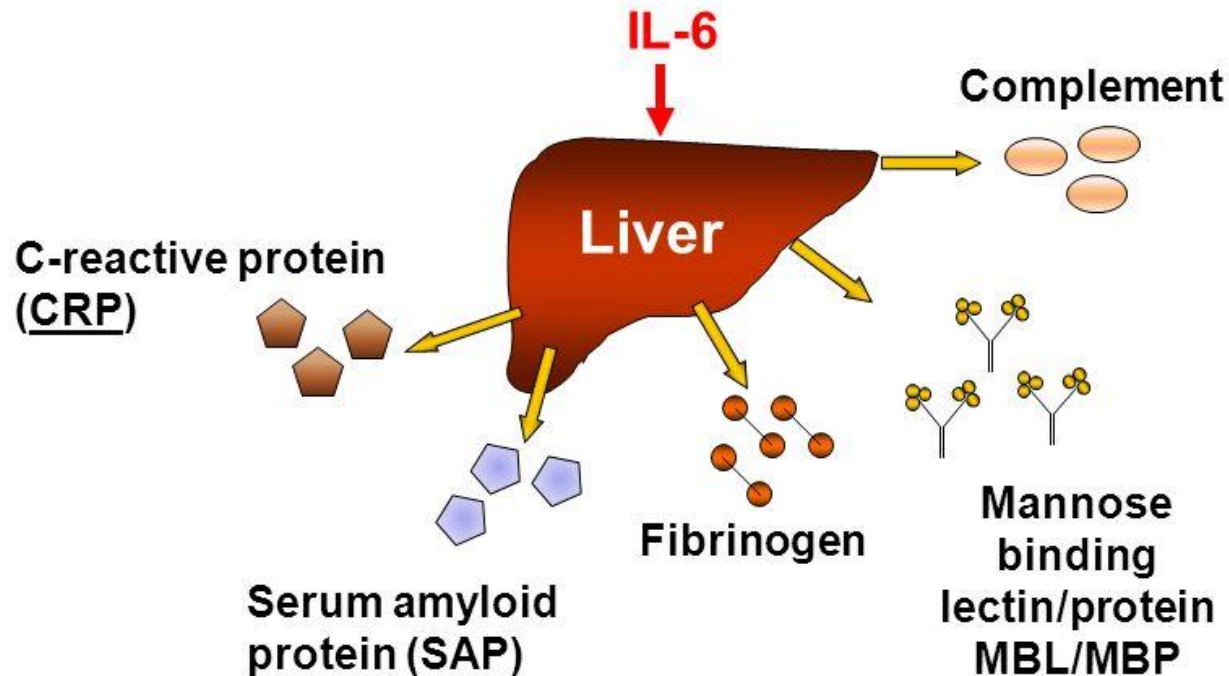


Systemic pathological effects



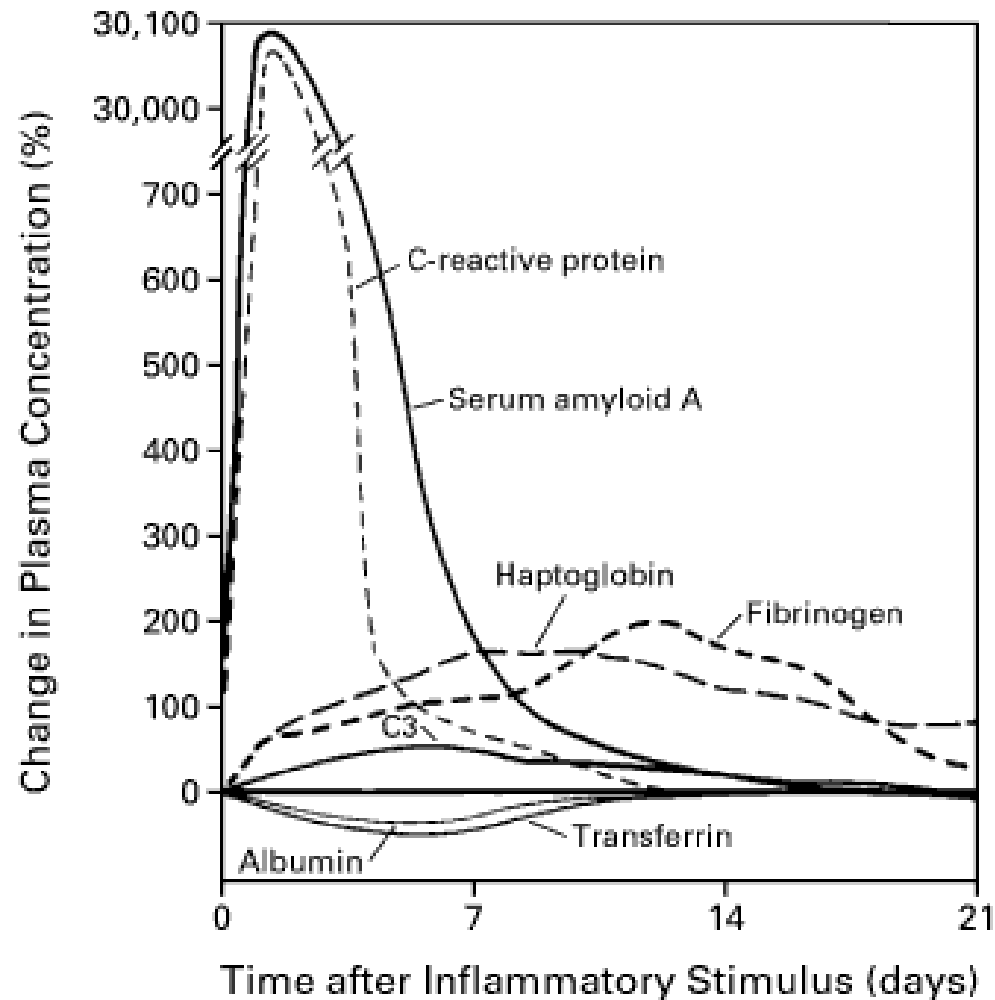
**TNF Inhibitoren,
Steroide**

Akut-Phasenreaktion

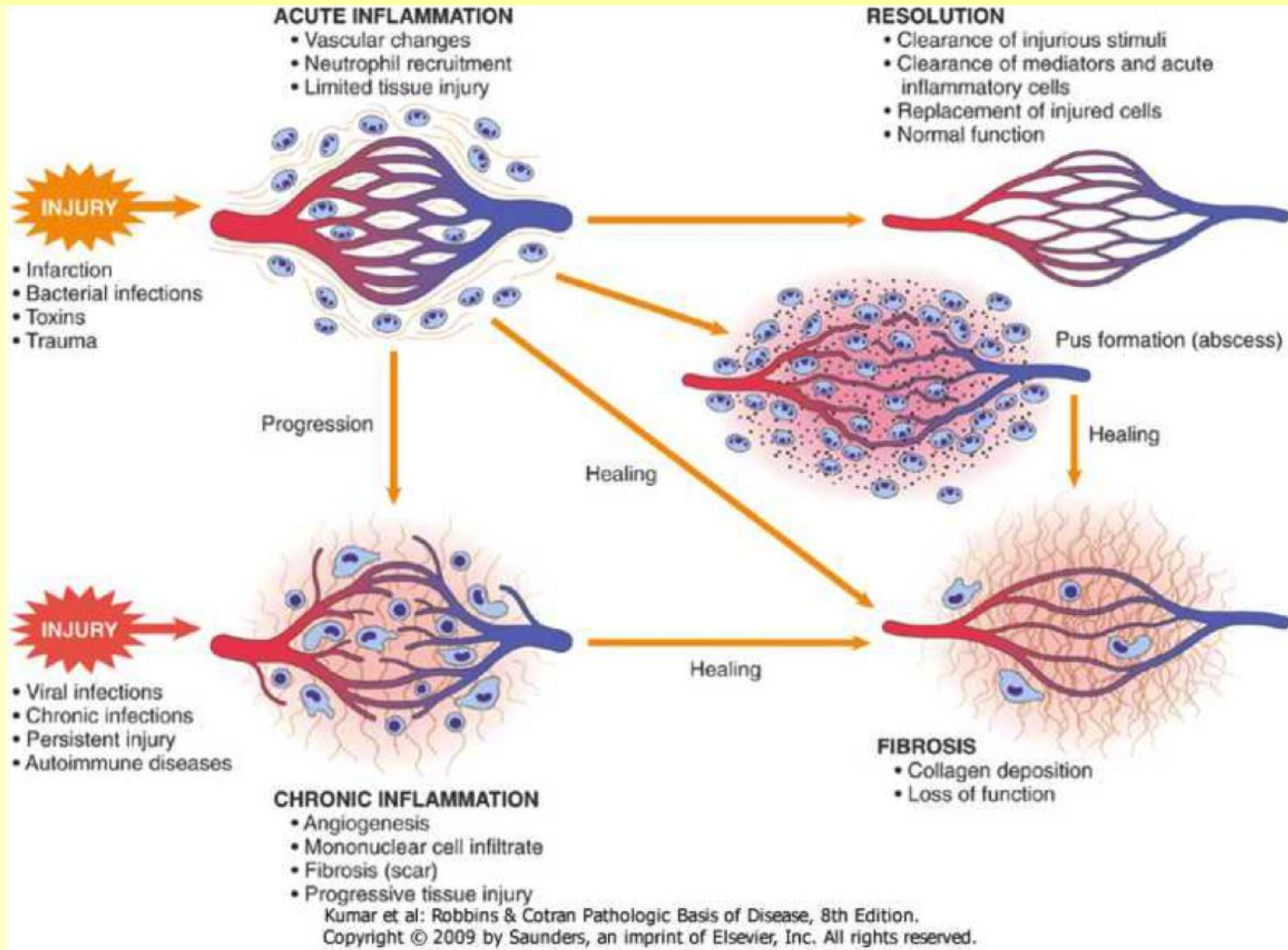


UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS

Akutphase Proteine im in Serum



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)
- Allergies

- <https://create.kahoot.it/my-library/kahoots/4bbb2f64-93ca-41fb-a8b6-a0343ee8575d>