

Grundlagen der Immunologie

(Zahnmedizin)

1. Vorlesung

Einführung, Aufbau des Immunsystems
(angeborene-, erworbene- und natürliche
Immunität).

Dr. Ferenc Boldizsár

Einführung in das Fach 1.

- 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 online mit Hilfe von „**moodle.pte.hu**“ **Website** durchgeführt. Am Anfang des Semesters alle Studenten werden mit Neptunkod in „**moodle.pte.hu**“ System automatisch registriert.

Einführung in das Fach 2.

- **2 Vorlesungen / Woche** (eigene Notizen zu machen!) Namensliste wird jede Woche durchgeführt. Maximum 3 Abwesenheiten werden erlaubt!
- **Semestertest:** 2 Tests (30-30 Fragen, 45 Min) über die **Vorlesungsthemas** auf „moodle.pte.hu“ auf den 6. und 12. Wochen in Computerräumen der Universität. Zur Anerkennung des Semesters sind mindestens 50% auf beide Tests notwendig. Erzielt eine Student in beiden Tests mehr als 25 Punkte, geben wir ihr für die Prüfung die Note „Ausgezeichnet“ (5).
- **Prüfung: online Testprüfung** in Computerräumen der Universität: von den Vorlesungsmaterialien. Bewertung: minimum Stufe: 66%; 2: 66-71%, 3: 72- 77%, 4: 78-83%, 5: 84%
- **Website:** www.immbio.hu

Universität Pécs (Fünfkirchen), Medizinische Fakultät, Institut für Immunologie und Biotechnologie



Direktor:
Prof. Dr. Timea Berki



Adresse:
7624, Pécs,
Szigeti út 12.;
Tel.: 06-72-536-
288; Fax.:06-72-
536-289



Dr. Ferenc
Boldizsár



Dr. Péter
Engelmänn



Dr. Zoltán
Kellermayer

Empfohlene Literatur

www.immbio.hu

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

Christine Schütt, Barbara Bröker: **Grundwissen Immunologie** (Spektrum 2006)

Anna **Erdei**, János **Gergely**: **Immunbiologie in Bildern** (Medicina 2005)



Kartoniert, Paperback
2006
IX, 291 S. m. 75 farb. Abb.
27 cm
ISBN: 978-3-437-21301-4

Einführung in das Fach 3.

- Warum ist es wichtig die Immunologie zu lernen?
 - Das Immunsystem ist auf die eine oder andere Art in fast allen menschlichen pathologischen Zuständen und Vorgängen involviert.
 - Viele Labordiagnostiken basieren auf immunologischen Methoden. (mehr später)
 - Eine zunehmende Zahl an Krankheiten können durch manipulation des Immunsystems behandelt werden. (mehr später)
 - Autoimmune Krankheiten betreffen 7-8% der Bevölkerung. Sie sind chronisch und im allgemeinen nicht heilbar, können aber häufig effektiv behandelt werden. (mehr später)
 - Die Zahl der Patienten mit einem kompromittierten Immunsystem hat in letzter Zeit zugenommen. (Durch therapeutische Immunsuppression und HIV, mehr später)
 - Laien haben auch starke Meinungen bezüglich Immunologie. → Medien neigen dazu medizinische Fakten mit Quacksalberei und Pseudowissenschaft zu vermischen.

**First Case of Diphtheria in Spain Since 1986
After Parents Shun Vaccination**

TIME

Nachrichten vom Juni 2015

Unserer Gedankengang

- Moleküle
- Zellen
- Geweben
- Funktionen

Wir beschäftigen uns erhöht mit Bereiche die von zahnmedizinische Sichtpunkt besonders signifikant sind.

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
 - Forschungsgebiet der theoretischen und angewandten Biologie
 - analysiert die Einheiten, die für Selbst- und Nichtselbsterkennung (1), die Beseitigung der Eindringlinge (2) und den Schutz des Körpers (3) verantwortlich sind.
 - Die Immunologie ist ein Querschnittsfach, d.h. sie spielt in allen klinischen Fachdisziplinen eine Rolle: von der **Dermatologie** bis zur **Neurologie**, von der **Impfprophylaxe** bis zur **Stammzelltransplantation**

Definition von „Antigen“

Detre (Deutsch) László (1874-1939):

ANTIBODY GENERATOR: ein Stoff der löst
Antikörperproduktion aus (1899)

Modern Definition: ein Stoff der von T- oder B
Zellrezeptoren erkannt wird und löst eine aktiv
Immunantwort oder Toleranz aus entsprechend
dem immunogenetischen Hintergrund von dem
Wirtorganismus (MHC-Haplotyp).

Hauptaufgabe des Immunsystems

Das Immunsystem ist eine strukturelle und funktionelle Netzwerk.

Erhaltung der Integrität des Organismus

Schutz vor **externen pathogenen Erregern** (z.B. Viren, Bakterien, Parasiten)

Elimination der eigenen **pathologisch veränderten Zellen** (z.B. Viral infizierte Zellen, Krebszellen)

Erkennung und Unterscheidung von normale **organismuseigenen Strukturen** und veränderte eigene- oder fremde Strukturen.

IMMUNANTWORT
(entweder aggressiv oder immunologische Toleranz)

Immunsystem

ERKENNUNG

EIGENE

NICHT-EIGENE

normale Immun-homeostase

TOLERANZ

ELIMINIERUNG



AUTOIMMUNITÄT

TUMOREN

IMMUN
DEFIZIENZEN

ÜBEREMPFIN-
DLICHKEITS
REAKTIONEN

VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

Aufbau des Immunsystems



Angeborene

- Nicht antigenspezifisch
- Keine immunologische Gedächtniss
- Schnell
- Lineare Verstärkerung



Erworbene (adaptiv)

- Antigenspezifisch
- Immunologische Gedächtniss
- Aktiviert sich nach Latenzzeit
- Exponentielle Verstärkerung

Natürliche

Angeborene-ähnliche Immunität mit adaptive Eigenschaften.



Angeborene Immunität

- ◆ **Mustererkennungsrezeptoren**
(Pattern recognition receptors (PRR))
- ◆ **Patogen-assoziierte molekuläre Muster** (Pathogen associated molecular patterns (PAMP))
- ◆ **Erste Abwehrlinie**
- ◆ **Niedrige Zahl von molekular-unterschiedliche Rezeptoren und hohe Zahl von erkannte molekuläre Muster**
- ◆ **Haupt molekuläre Komponenten:** antibakterielle Peptide, Komplementfaktoren und ihre Rezeptoren, Hitzeschockproteine, Fc Rezeptoren, Entzündliche Zytokine, Wachstumsfaktoren, Histamin
- ◆ **Haupt zelluläre Komponenten:** Makrofagen, Monozyten, NK Zellen, Granulozyten, Mastzellen



Erworbene (adaptív) Immunität

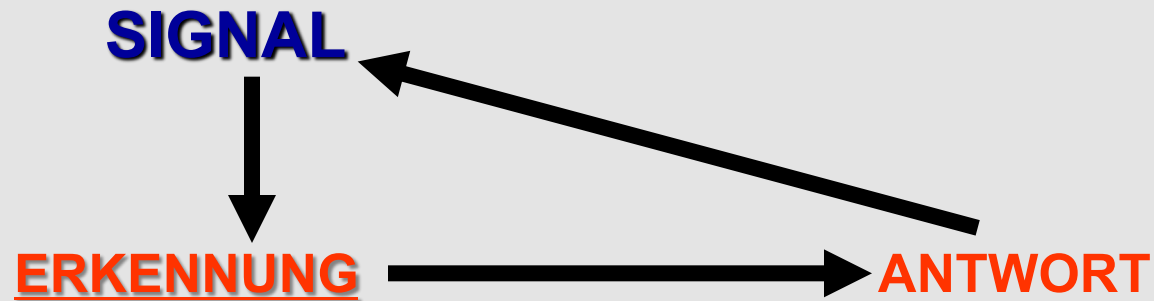
- ◆ **Antigenrezeptoren (BCR,TCR)**
- ◆ **Epitopspezifität**
- ◆ **Adaptív Immunantwort**
- ◆ **Hoche Zahl von molekular unterschiedliche Rezeptoren und hoche Zahl von erkannte Antigene**
- ◆ **Haupt molekuläre Komponenten:** Antikörper, MHC, T- und B Zellrezeptoren, Lymphatische Zytokine
- ◆ **Haupt zelluläre Komponenten:** T Zellen ($\alpha\beta$), B Zellen, Antigepräsentierende Zellen



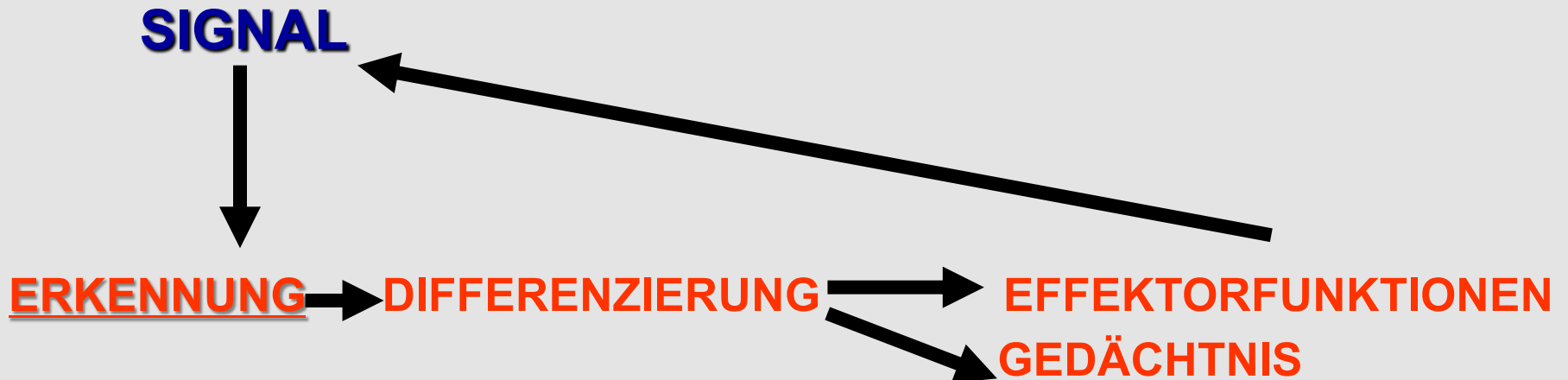
Natürliche Immunität

- ◆ **Antigenerkennungsrezeptoren (BCR,TCR) mit begrenzte Spezifität**
- ◆ **Mustererkennungsprofil**
- ◆ **Angeborene-ähnliche Immunantwort**
- ◆ **Limitierte Zahl von Antigenrezeptoren und hohe Zahl von erkannte Antigene**
- ◆ **Haupt molekuläre Komponenten: iNKT, $i\gamma\delta$ T, MAIT, IEL, CD5+ B1 sejtek**
- ◆ **Haupt zelluläre Komponenten: natürliche (auto)antikörper**

Theoretische Schema des angeborenen Immunsystems



Theoretische Schema des erworbenen Immunsystems



Grundlagen der Immunologie

(Zahnmedizin)

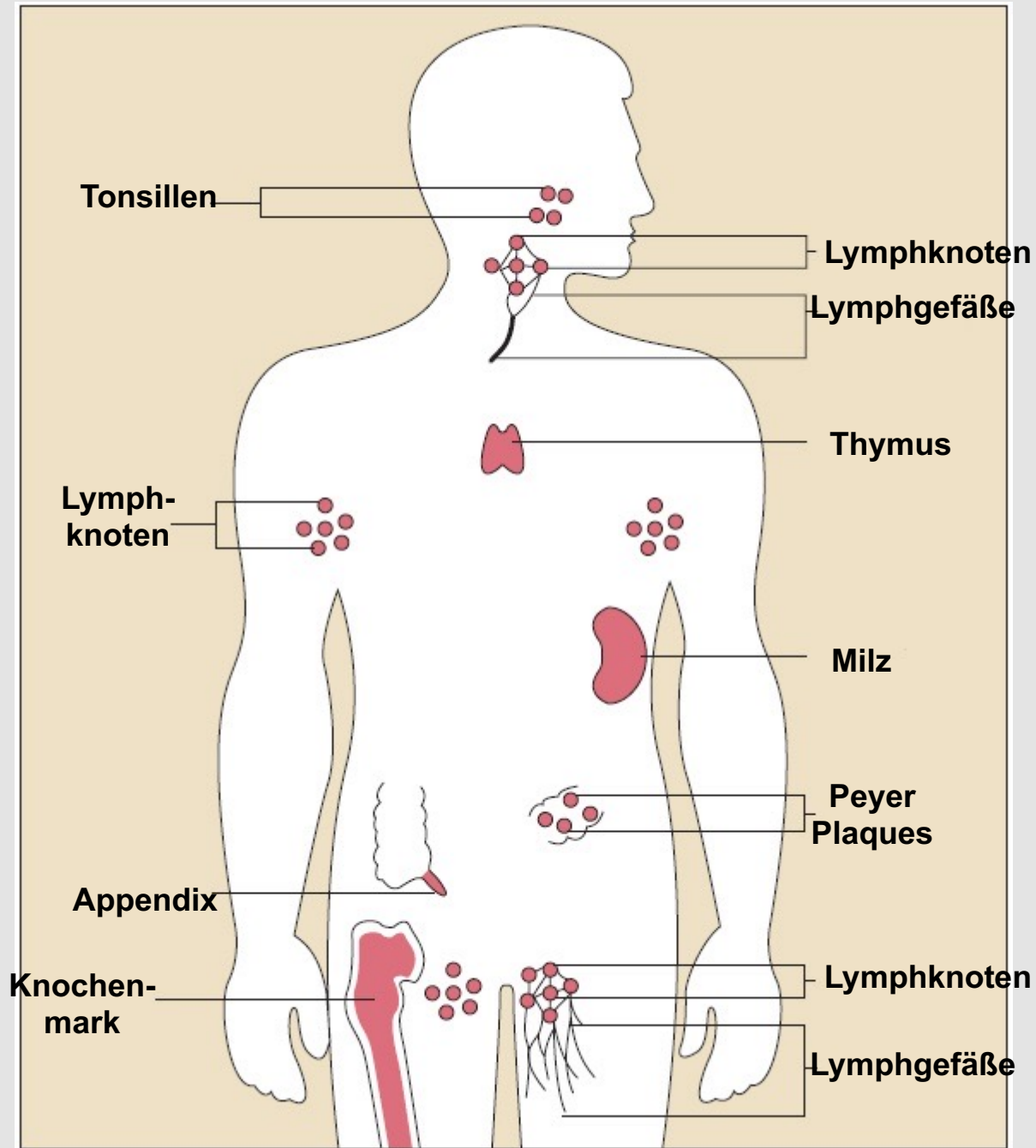
2. Vorlesung

Entwicklung und Struktur von den Zellen und Geweben des Immunsystems

Dr. Ferenc Boldizsár

Organe des Immunsystems

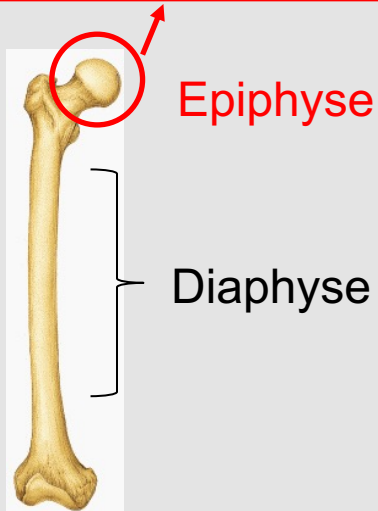
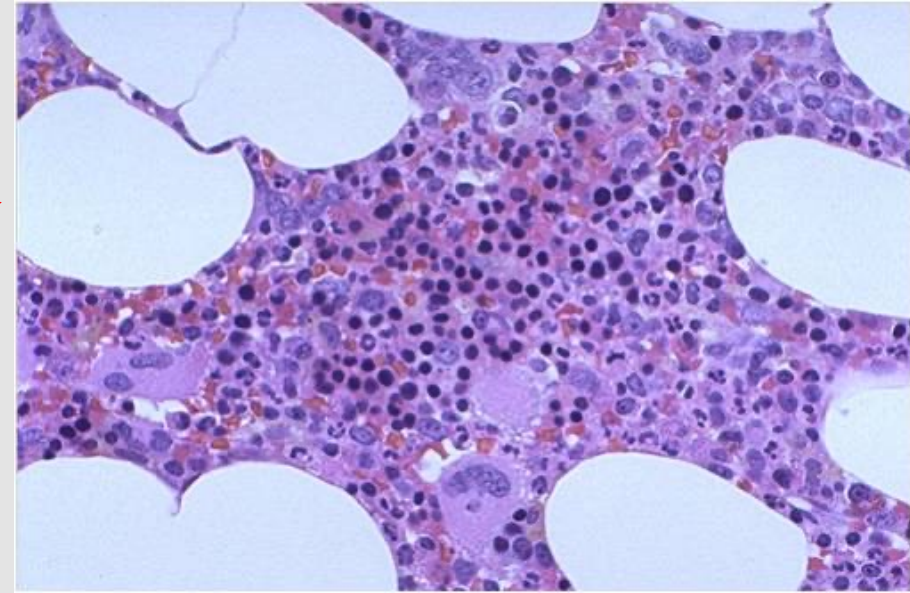
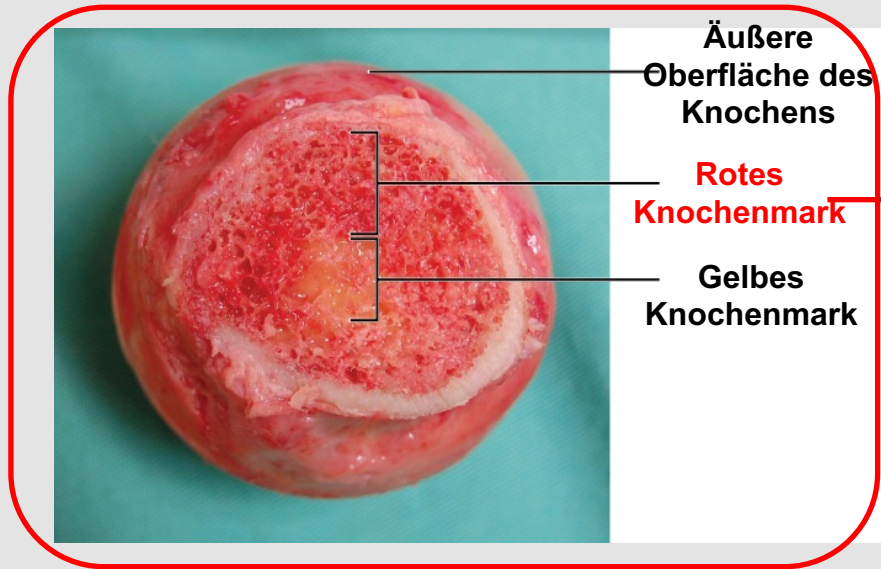
- Das Immunsystem besteht aus einem **Netzwerk** von Zellen und Organen. (Der gesamte Körper muss vor Erregern geschützt werden.)
- Lymphoide Organe:
 - Primäre (für die Produktion von Immunzellen)
 - **Knochenmark, Thymus**, embryonische Leber (+Bursa Fabricii in Vögeln [Nomenklatur: „B“ Lymphozyten stammen von der Bursa und „T“ Zellen vom Thymus^[1.]])
 - Sekundär (Ort der Antigenerkennung und Immunantwort)
 - **Lymphknoten, Milz, MALT** (mucosa-assoziiertes lymphatic tissue), **SALT** (skin-associated lymphatic tissue)
 - Tertiär (pathologisch, normalerweise bei chronischer Entzündung)
 - Z.B. ektopische (=an einer abnormen Stelle) Lymphfollikel



Knochenmark (medulla ossium)

- Spongiöses Gewebe im Knocheninneren das 4-5% des Gesamtkörpergewichts in Erwachsenen ausmacht. ($\approx 2,6$ kg)^[2.]
- Rotes Knochenmark (medulla ossium rubra):
 - Befindet sich in **kurzen und flachen Knochen** (Sternum, Rippen, Schlüsselbein, Becken, Wirbel und Schädel) und in der **Epiphyse der langen Knochen** (z.B. Femur)
 - Funktion: Produziert Zellen des Blutes (Hämatopoese) → allein 10^{11} neue Neutrophile Granulozyten täglich^[3.] (Der menschliche Körper besteht aus ca. $3,7 \times 10^{13}$ Zellen)^[4.]
- Gelbes Knochenmark (medulla ossium flava):
 - Befindet sich in der **Diaphyse der langen Knochen**
 - Besteht aus Adipozyten, kann sich aber bei Bedarf in rotes Knochenmark umwandeln (z.B. nach Blutverlust)

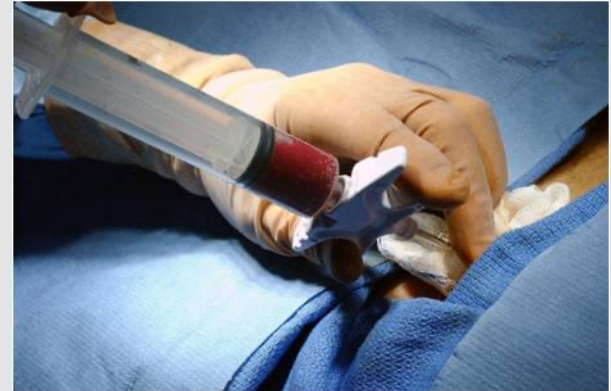
Struktur des roten Knochenmarks



- Spongioses Knochengewebe mit Sinusoiden, Räume sind mit Zellen verschiedener Abstammungen die sich der Hämatopoese unterziehen (siehe später), Stromazellen und Adipozyten gefüllt [2.]
- Reife und unreife/naive B-Zellen verlassen das Knochenmark, während T Zellen die im Knochenmark produziert werden zu unreif sind, und im Thymus weiter reifen müssen.
- **Reif:** Können Antigen erkennen
- **Naiv:** sind noch nicht auf Antigene getroffen.

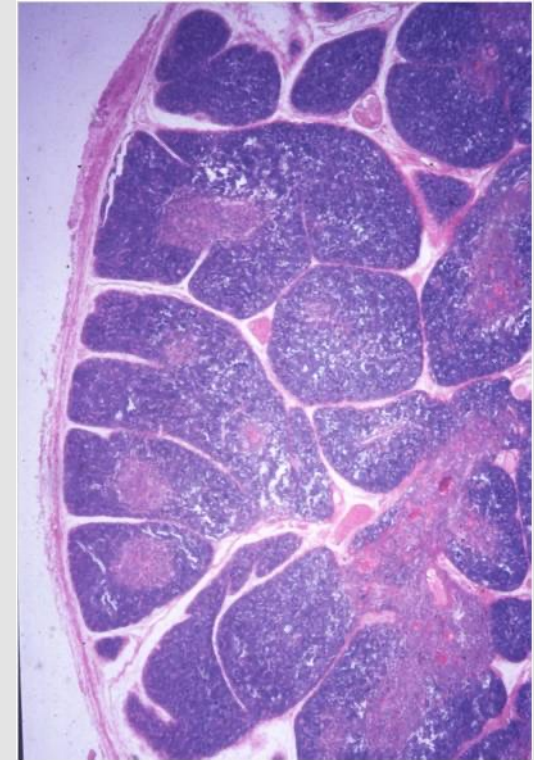
Klinische Bedeutung des Knochenmarks

- Knochenmarksbiopsien oder –aspiration für histologische und zytologische Beurteilung bei hämatologischen Krankheiten (z.B. Leukämie, aplastische Anämie, etc.)
 - Probenentnahme von: **Crista Iliaca** oder **Sternum**^[5.]
- Sammeln hämatopoetische Stammzellen (HSC) für die Durchführung eine Knochenmarks-transplantation
 - Üblicherweise aus peripherem Blut nach einer Zellmobilisierung gesammelt. ^[6.]

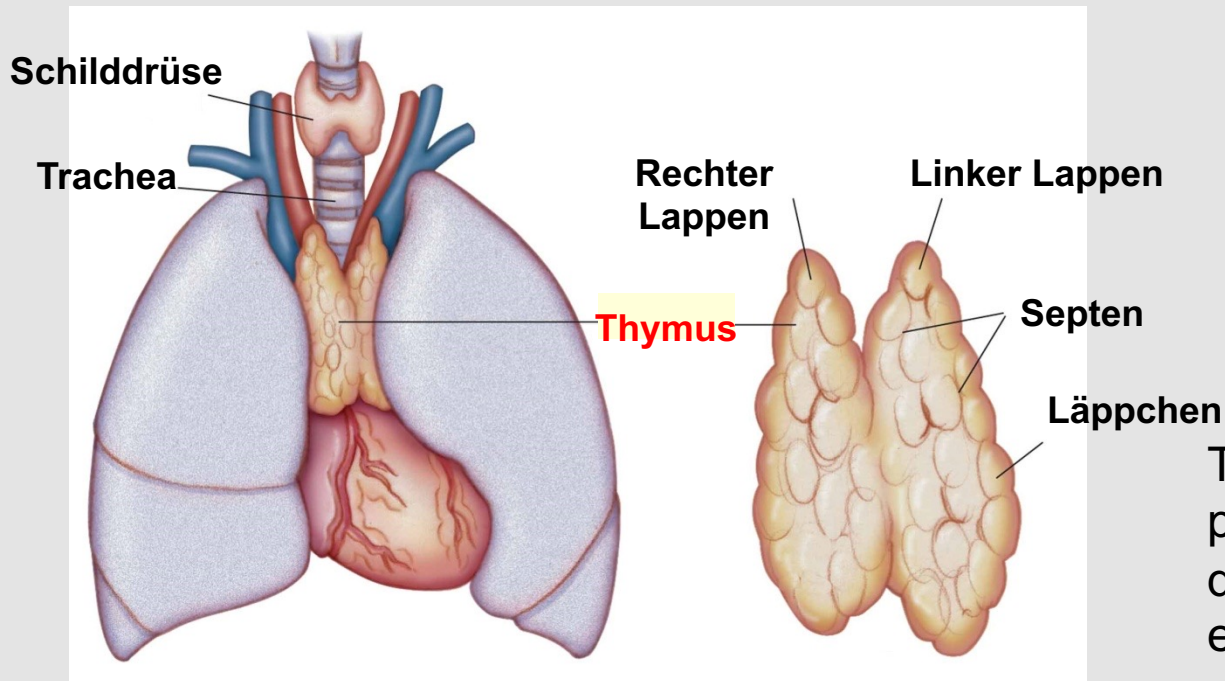


Thymus

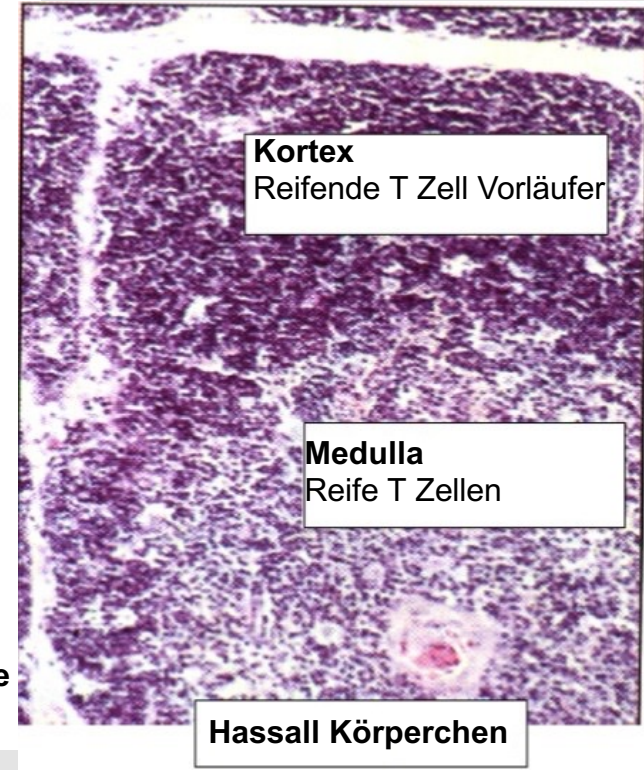
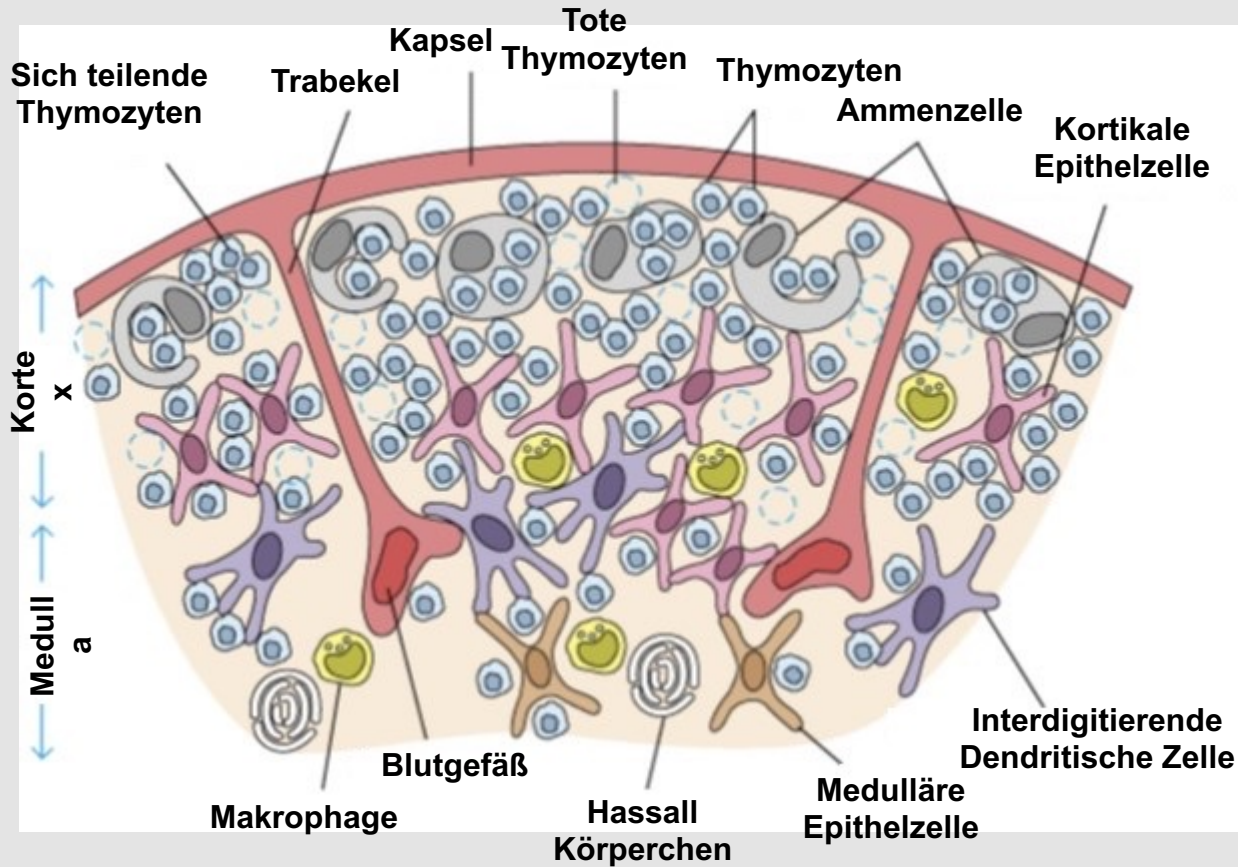
- Ein lobuliertes Organ dass sich im oberen Mediastinum befindet, es ist der **primäre Ort der T-Zell Reifung**.
- Besteht aus **2 Lappen** die in weitere **Läppchen** durch Bindegewebssepten geteilt sind. Die innere Schicht von Läppchen wird **Medulla** genannt, die



Thymus (H&E Färbung): die periphere basophile Schicht ist die Kortex. Die inner medulla erscheint eosinophiler da sie weniger Nuklei enthält.

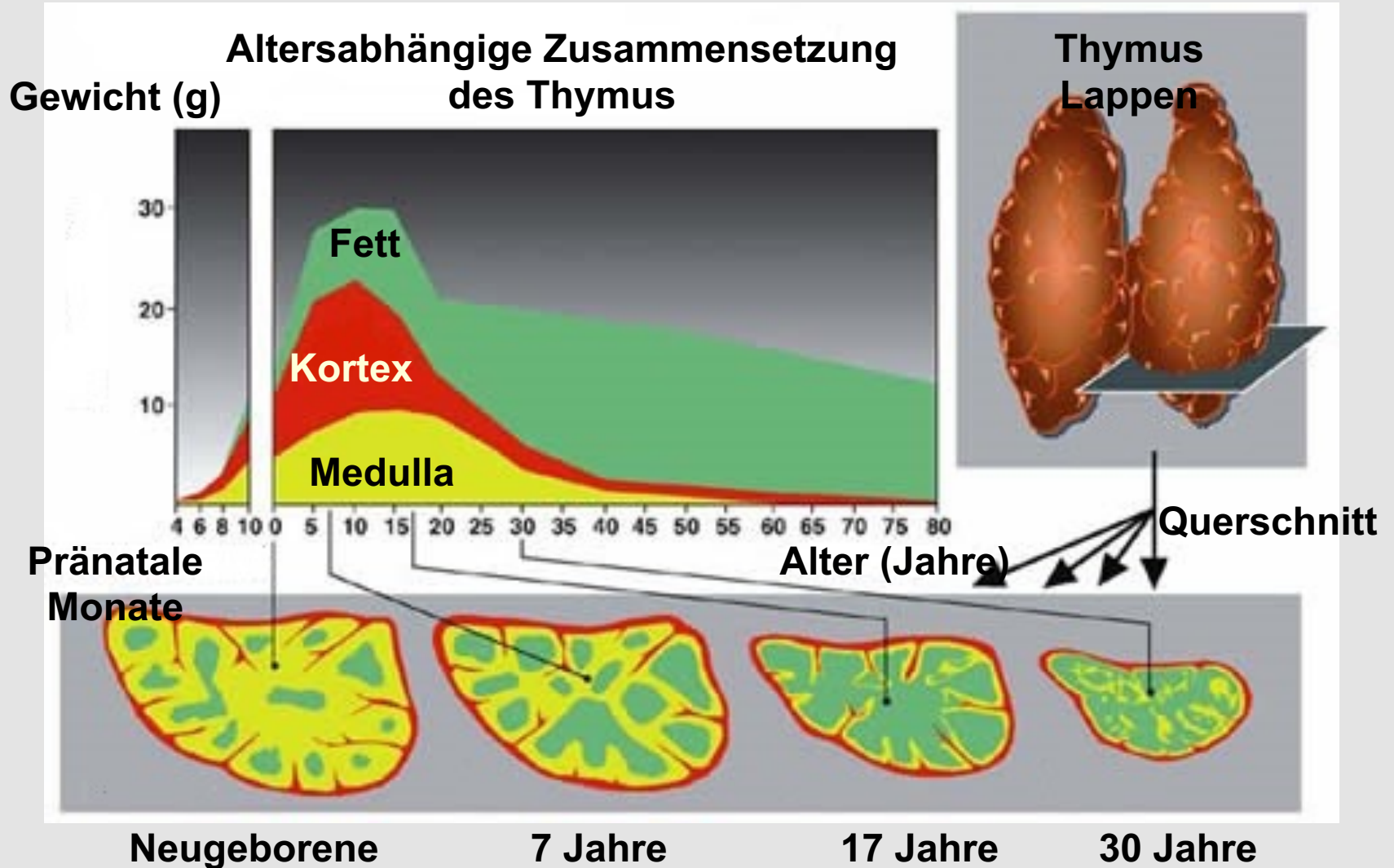


Histologie des Thymus



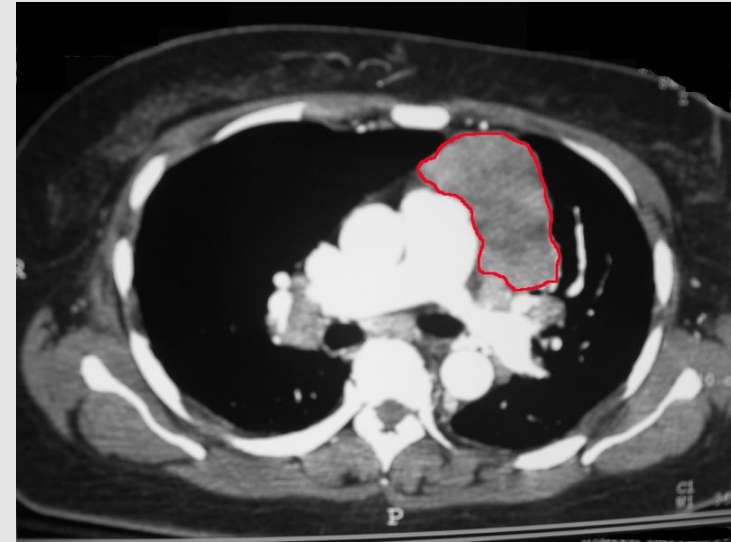
- T Zell Vorläufer (=unreife Zellen) die vom Knochenmark produziert werden betreten den Thymus durch Blutgefäße → **Reifung** (siehe später) → Reife und naive T Zellen verlassen den Thymus und treten in den Blutkreislauf ein
- **Hauptzellbestandteile des Thymus: T Zellen (Thymozyten), Thymusepithelzellen, Dendritische Zellen, Makrophagen, Epitheloretikuläre Zellen**^[7.]

Involution des Thymus



Klinische Bedeutung des Thymus

- **Kongenital Fehlbildungen** (z.B. ektopischer Thymus oder Thymusaplasie [=Fehlen des Thymus] z.B. bei dem DiGeorge Syndrom → Immundefizienz)
- **Tumore** (Thymom, Thymus Karzinom)^[8.]
 - Kann mit Autoimmunkrankheiten wie Myasthenia Gravis assoziiert sein (mehr dazu später)
 - Kann naheliegende Strukturen komprimieren (z.B. Superior Vena Cava Syndrom, Dysphagie: mehr dazu in dem Klinischen Teil des Studiums)



Thorax CT Angiographie (das Färbemittel befindet sich in den Blutgefäßen): Die rote Linie markiert eine thorakale Raum-förderung die später bei einer histologischen Untersuchung als Thymom identifiziert wurde.

Lymphknoten (nodus lymphaticus)

- Agiert als **Filter der Lymphe**: Lymphflüssigkeit die den Knoten durch afferente Lymphgefäße erreicht wird für **Pathogene** und **Tumorzellen gefiltert**. (Es ist eins der Organe wo die adaptiven Immunzellen erstmals auf Antigene treffen können.)
- Das ist der Ort wo Antigene die in das Lymphsystem eintreten von den adaptiven Immunzellen **erkannt** werden gefolgt von **Zellproliferation** und –**differenzierung**.
- **Wichtige Klinische Bedeutung**: Infektionserreger und Tumorzellen können sich über das Lymphsystem ausbreiten.

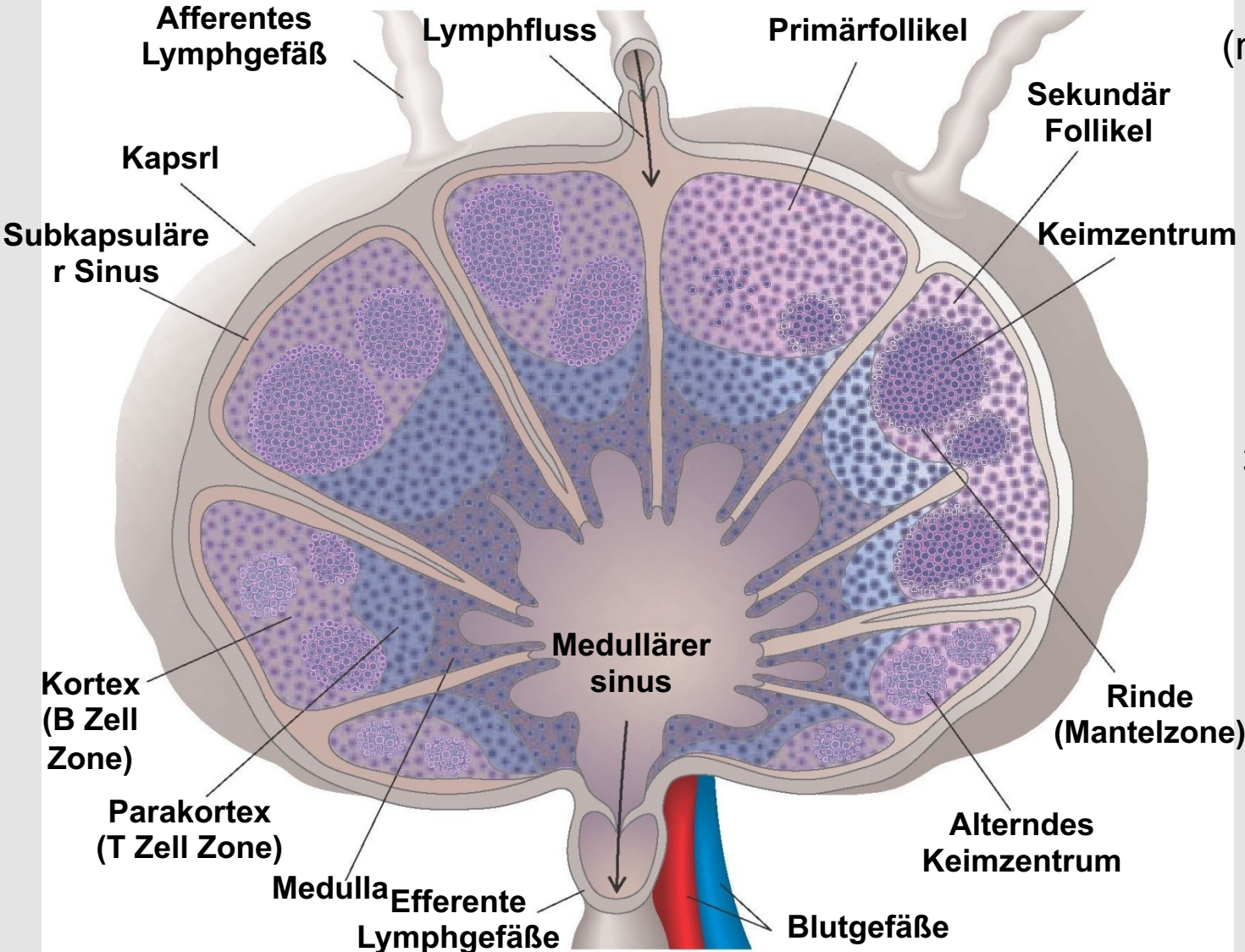


Retroperitoneale Lymphadenomegalie (=vergrößerte Lymphknoten) können im CT Bild gesehen werden. Pfeile markieren die vergrößerten Knoten.

Struktur der Lymphknoten 1.

- Verfügt über eine äußere fibröse Kapsel von der Trabekel in das Organinnere strahlen.
- Äußerste bis innerste Lagen: **Kortex**, **Parakortex** und die **Medulla**.
- Afferente Lymphgefäße treten durch die konvexe Oberfläche ein; Die efferenten Lymph- und Blutgefäße befinden sich im Hilum.
- Retikuläres Bindegewebe bildet das Gerüst der Lymphknoten.
- Eintrittsorte der Immunzellen:
 - Aus dem Blut: **Hochendotheliale Venole** (HEV)
 - Aus dem Lymphsystem: afferente Lymphgefäße
- Zelluläre Zonen:^[9.]
 - Kortex: **B Zellen** sind in **Follikeln** organisiert, Zellen die ein Antigen erkennen proliferieren und bilden ein Keimzentrum.
 - Parakortex: **T Zellen** und **Dendritische Zellen** diffus verteilt
 - Medulla: vor allem Antikörper produzierende **Plasmazellen**.

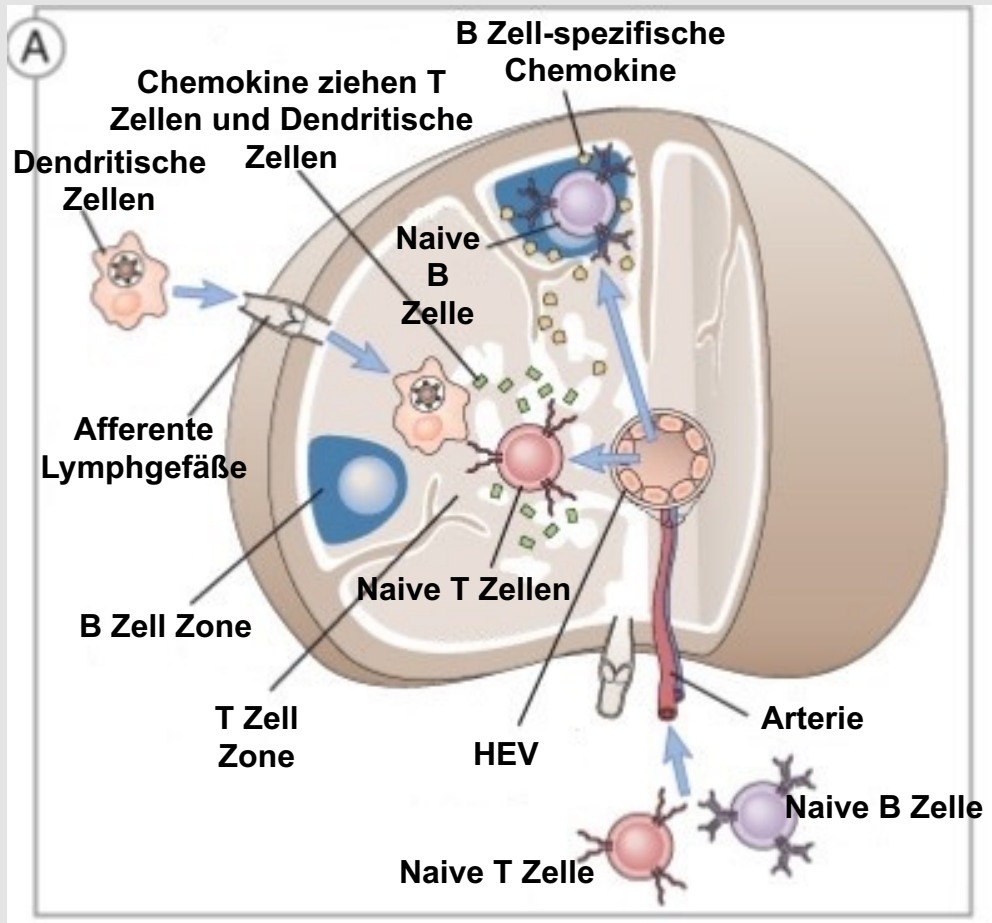
Struktur der Lymphknoten 2.



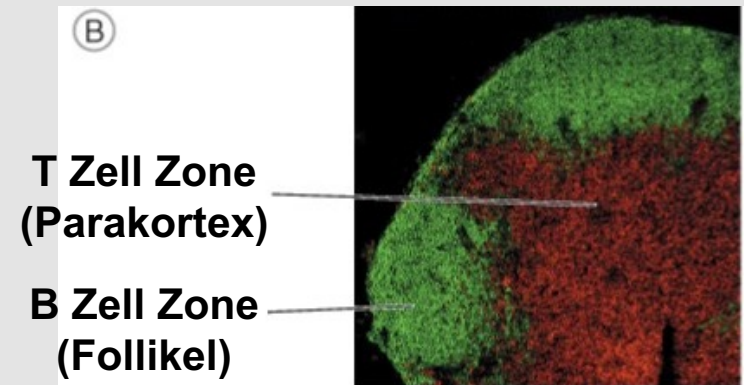
Weg der Lymphe
(mit Endothelzellen bedeckt):

1. Afferentes Lymphgefäß
- ↓
2. Subkapsulärer Sinus
- ↓
3. Kortikaler Sinus
- ↓
4. Parakortikaler Sinus
- ↓
5. Medullärer Sinus
- ↓
6. Efferentes Lymphgefäß

Struktur der Lymphknoten 3.

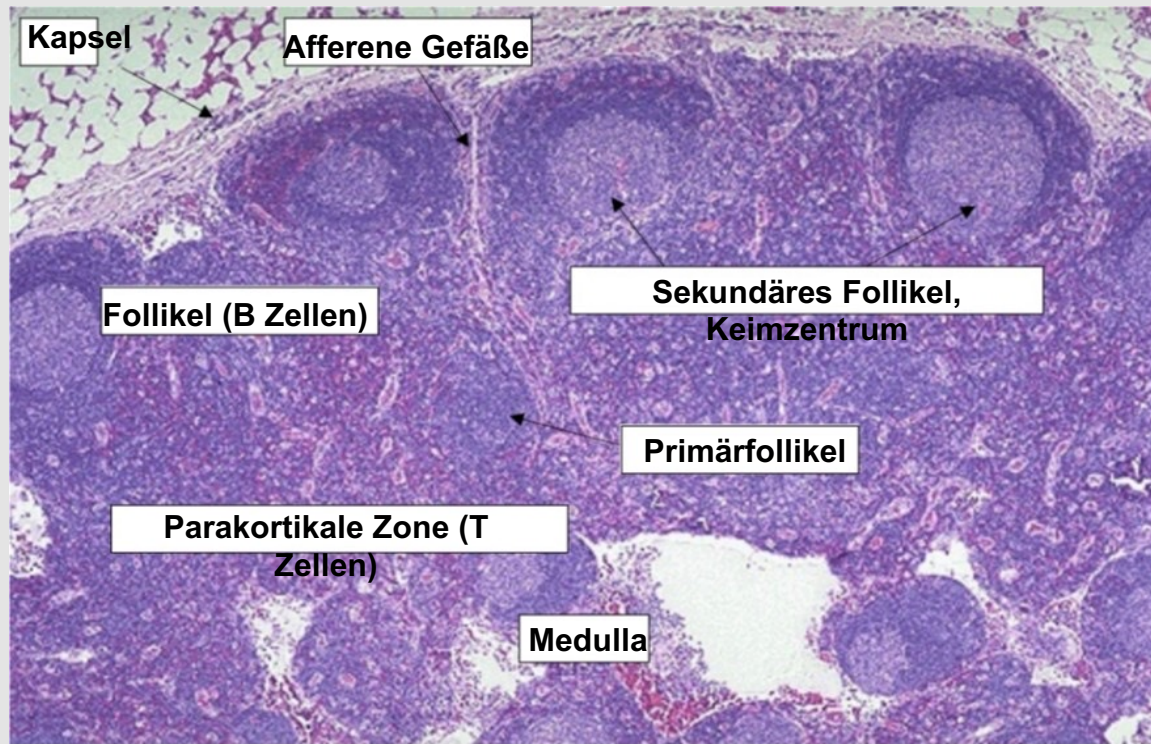


Die Zellorganisation wird durch **Chemokine** (später in den Vorlesungen behandelt)



Immunfluoreszenzmikroskopie (siehe später)

Lymphfollikel (folliculus lymphaticus)



Hauptzellbestandteile:

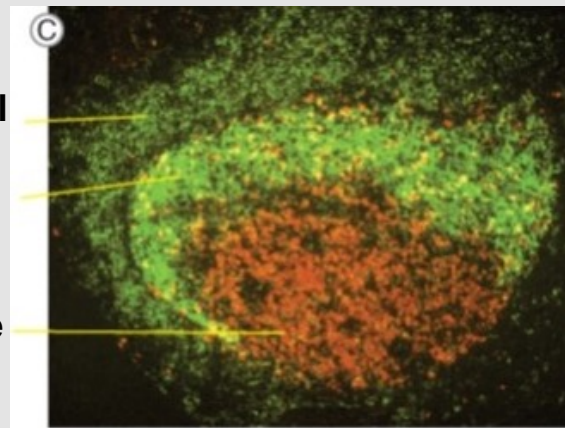
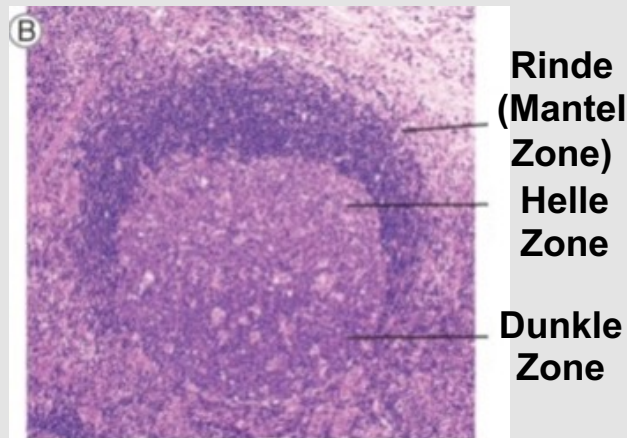
**B Zellen, Makrophagen,
Follikuläre-T-Helferzellen,
Follikuläre Dendritische
Zellen (FDC)**

1. Primärfollikel:

Naive B Zellen die noch auf kein Antigen getroffen sind

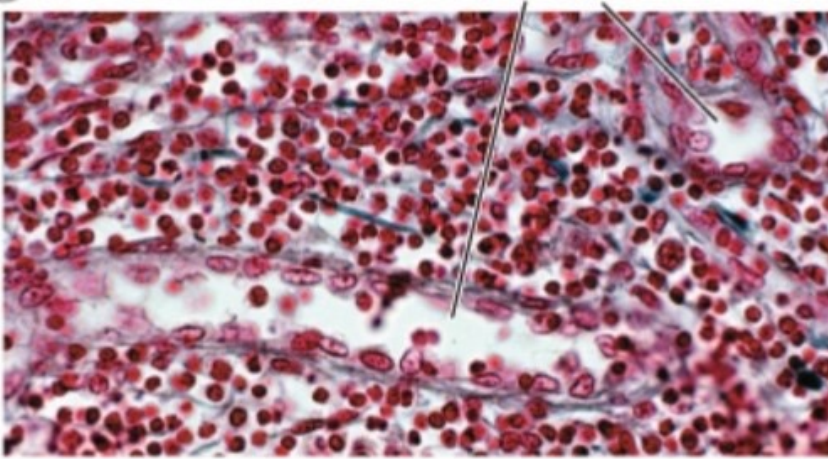
2. Sekundäres Follikel (Keimzentrum):^[9.]

- **Dunkle Zone: Zentroblasten** (proliferierende B Zellen)
- **Helle Zone: Zentrozyten** (B Zellen die sich antigenabhängiger Reifung unterziehen, siehe später)
- **Rinde: transiente B Zellen** (=auf Durchreise)

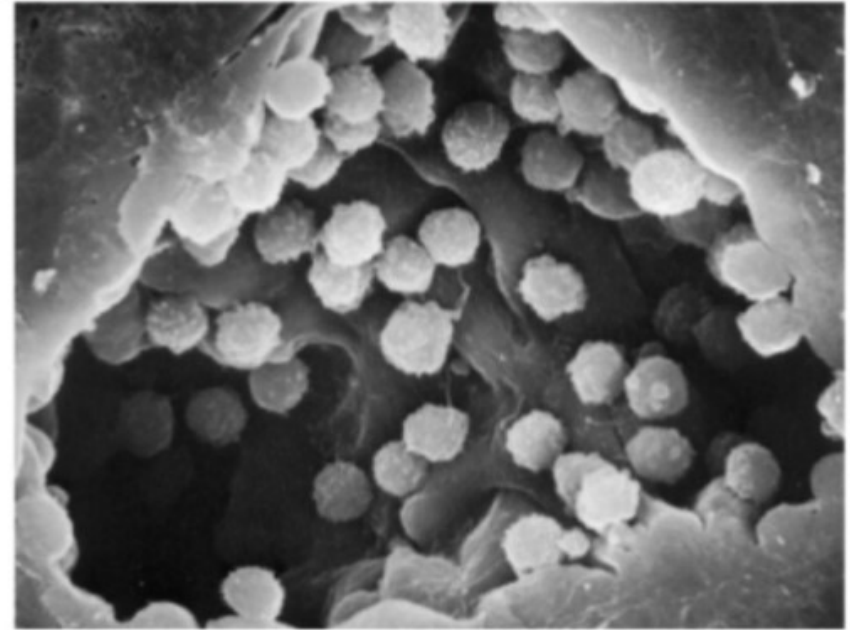


Hochendotheliale Venolen (HEV)

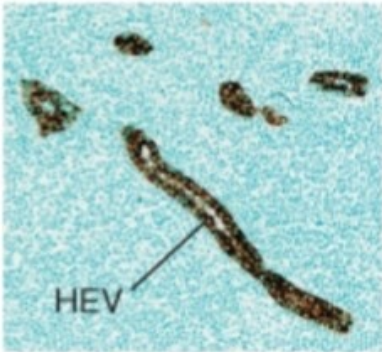
(A) HEVs in einem Lymphknoten HEVs



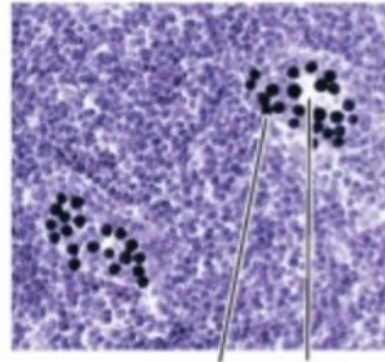
(D) T Zellen binden an die luminalen Oberfläche der HEV (Elektronenmikroskop Bild)



(B) L-Selektin Ligand auf Endothelzellen (IHC)



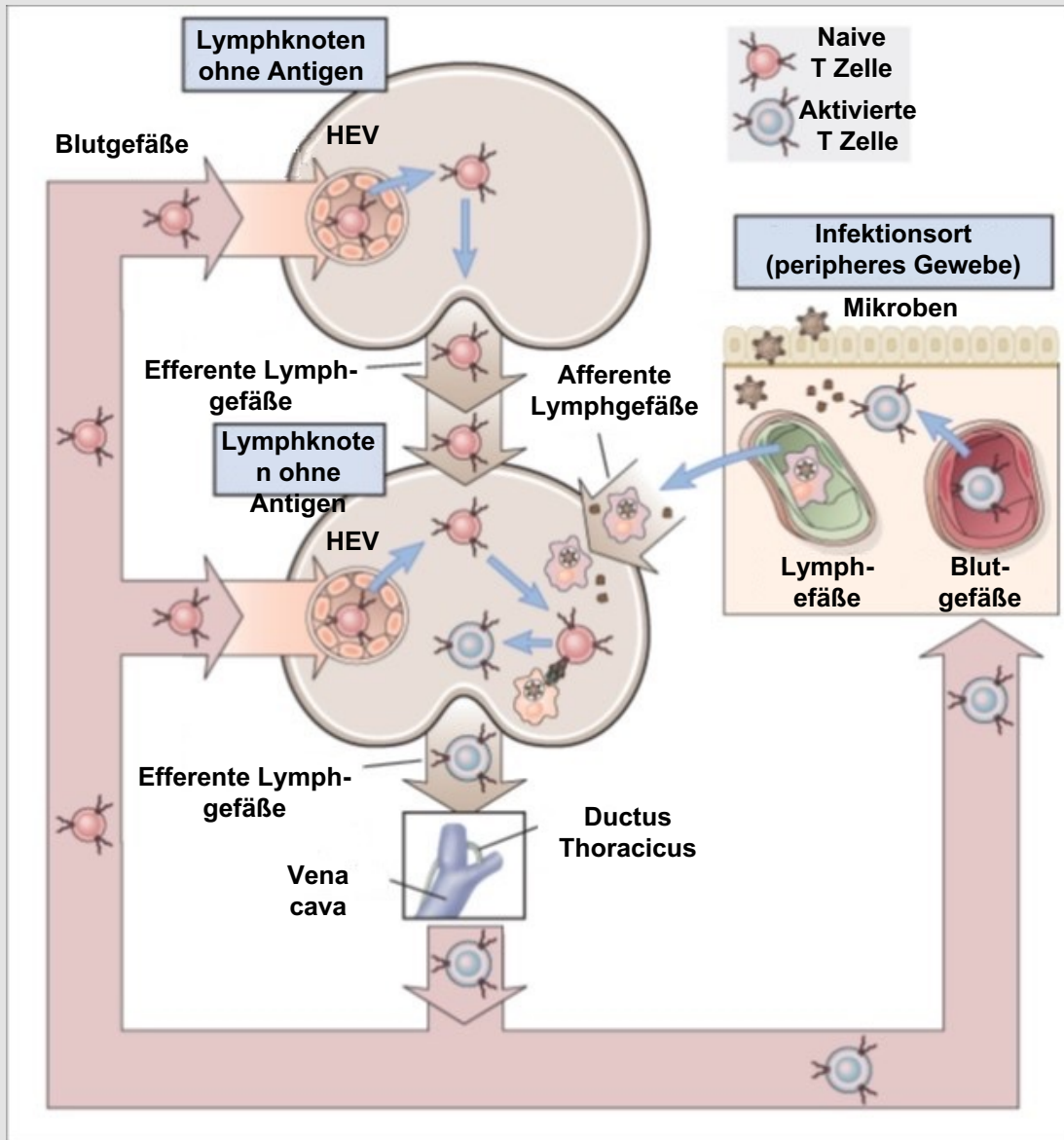
(C) T Zellen binden an HEV (Gefrierschnitt)



T Zellen HEV

- Lymphozyten nutzen HEVs um in Lymphorgane einzutreten (durch L-Selektin, mehr dazu später)
- Kann in allen sekundären Lymphorganen gefunden werden (z.B. Lymphknoten, Tonsillen, Peyersche Plaques), **AUßER DER MILZ**^[10.]

Filtrierung der Lymphe durch LKs 1.

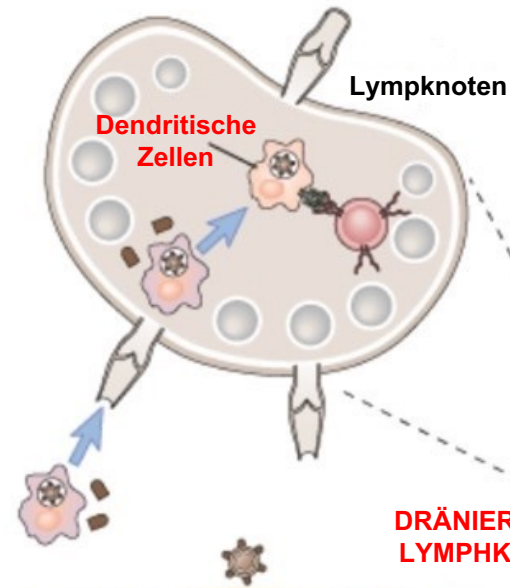


1. Infektion in der Peripherie
2. Das selbe Antigen kann die Lymphgefäße auf verschiedene Wege betreten:
 - **Nativ gebundenes Antigen** (z.B. lebendes Bakterium)
 - **Nativ lösliche Form** (z.B. Proteine toter Bakterien)
 - **Verarbeitete Form: Dendritische Zellen** phagozytieren das Antigen und **präsentieren es** als ein Peptid den **T-Helferzellen**
3. Lymphozyten treten in die Lymphknoten entweder durch die **afferenten Lymphgefäße** oder die **HEVs** ein und treffen auf die Antigene (mehr Details in den Vorlesungen)

**ANTIGEN-
PRÄSENTATION UND
T ZELL ANTWORT**

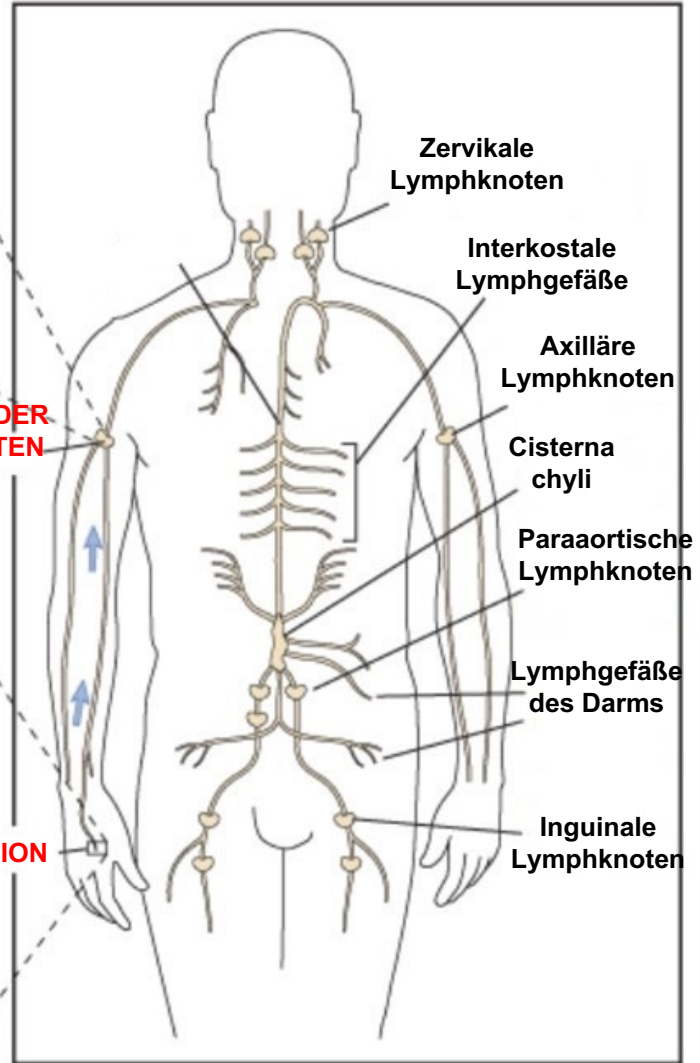


**ANTIGENFANG UND
-TRANSPORT**



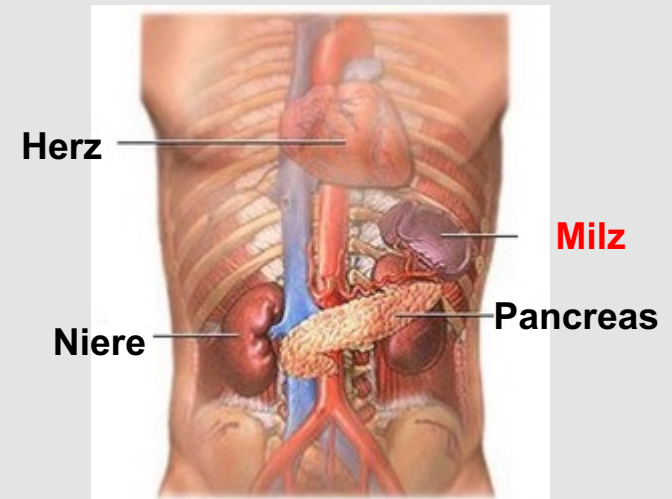
**DRÄNIERENDER
LYMPHKNOTEN**

INFEKTION



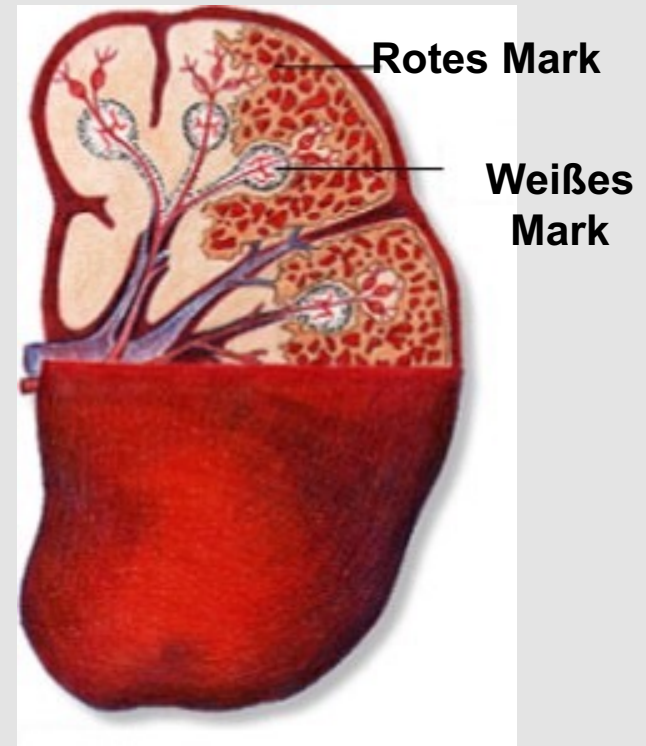
Milz (Lien oder Splen)

- In der linken hypochondrischen Region des Abdomens lokalisiert, wiegt ca. 150-200 gramm.
- Funktionen:
 - Immunologisch: **Filtert** die Pathogene **im Blut**
 - Hämoglobinmetabolismus: Elimination alter Erythrozyten durch die retikuloendothelialen Zellen → Bildung des Bilirubins
 - Ort der Hämatopoese im Embryo, wie auch in der Leber (kann Erythrozyten auch in Erwachsenen produzieren bei pathologischen Zuständen)
 - Dient als Lager für Rote Blutkörperchen und Plättchen (im Menschen weniger wichtig)

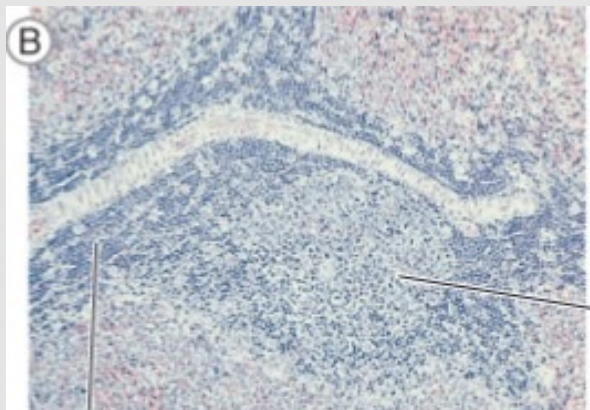
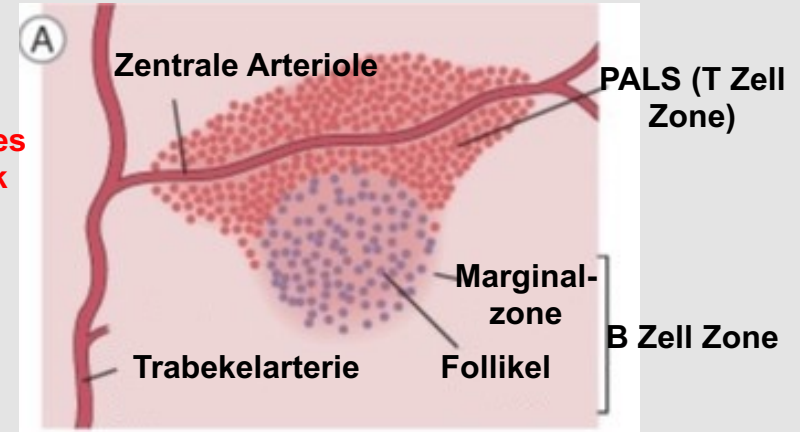
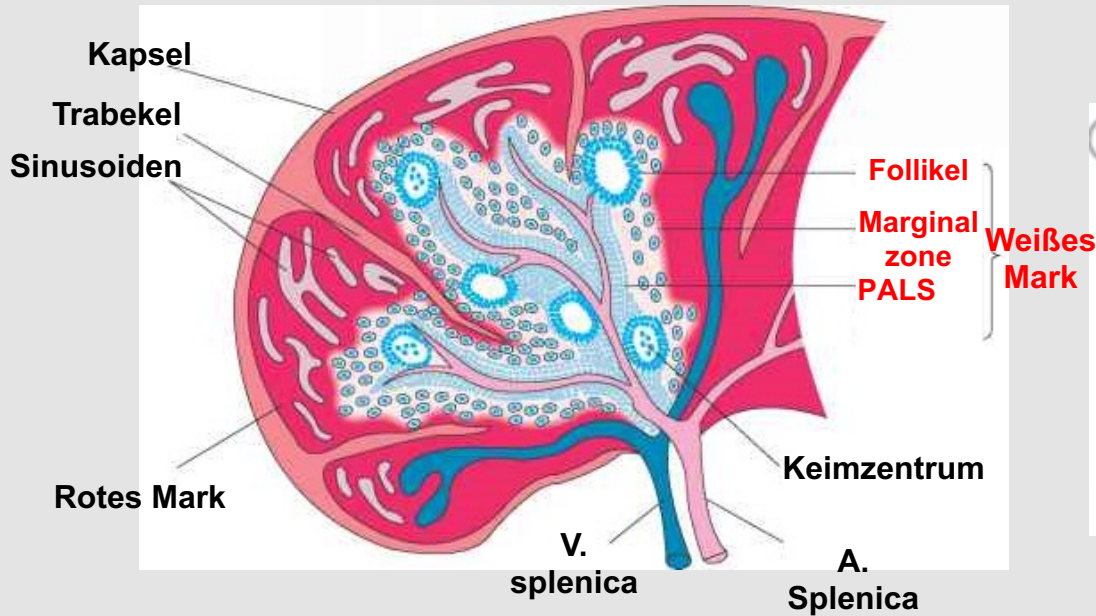


Struktur der Milz 1.

- Hat eine Bindegewebskapsel und Trabekel.
- **KEINE** afferente Lymphgefäße und HEVs.
- Gewebearchitektur:^[11.]
 - **Rotes Mark:** Blutgefüllte Sinusoiden mit offenem Blutkreislauf: haben ein retikuläres Gerüst das vor allem mit Erythrozyten, Makrophagen, Plasmazellen und retikuläre Fibrozyten.
 - **Weißes Mark: Lymphgewebe**
 - **PALS** (periarteriolare lymphatische Scheide):
T Zellen, Dendritische Zellen
 - **Follikel** (Malpighi Körperchen): **B Zellen und Folliculäre Dendritische Zellen (FDC)**
 - **Marginalzone:** special, **marginalzonen B Zellen (MZB, mehr später) und MZ Makrophagen**

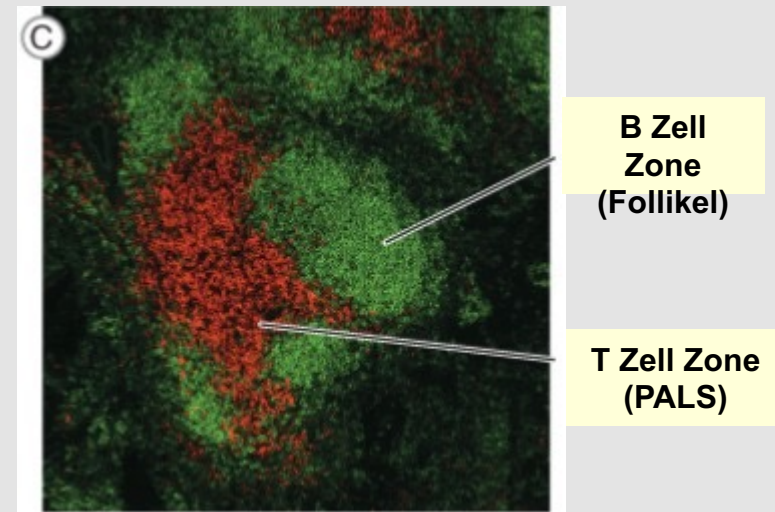


Struktur der Milz 2.



PALS (Periarterioläre Lymphatische Scheide)

Keimzentrum (sekundäres Follikel in der Milz auch Malpighi Körperchen genannt)



Klinische Bedeutung der Milz

- Splenomegalie (=vergrößerte Milz):
Kann verschieden Ursachen haben, wie:
Hämatologisch-Maligne Erkrankungen,
Hypersplenismus (z.B. Hämolytische Anämie), erhöhter portalvenöser Druck (bei Zirrhose), Infektionen (Mononukleose, Malaria), Speicherkrankheiten [12.]
- Milzruptur (ruptura lienis):
Verursacht durch Trauma oder einer zugrundeliegenden Pathologie, hat ein hohes Risiko der intra-abdominellen Blutung
- Splenektomie (=chirurgische Entfernung der Milz):
Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Bakterien mit Polysaccharidkapsel (mehr dazu später)[13.]



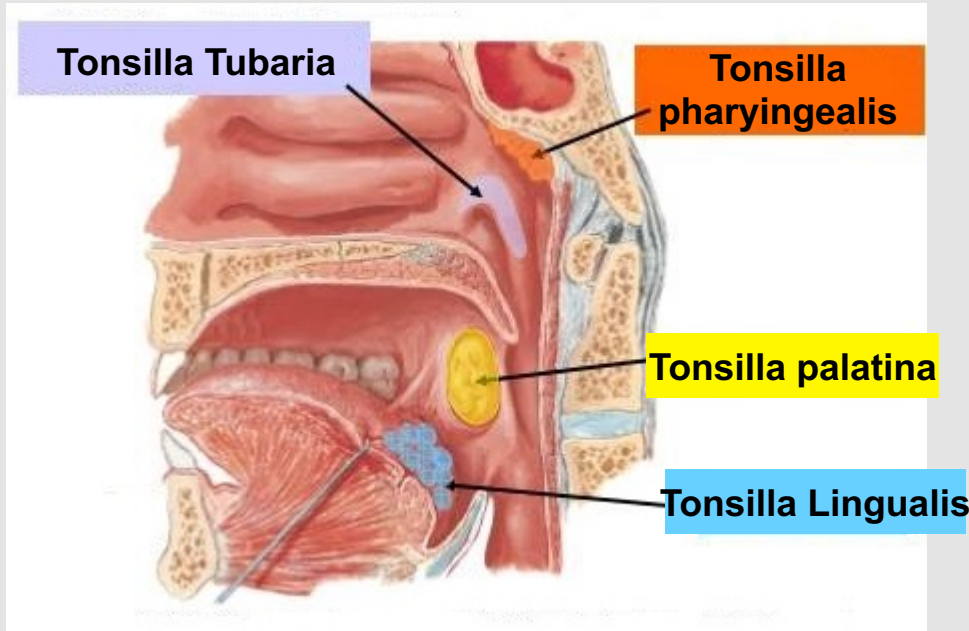
CT scan of a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) showing massive splenomegaly.

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)

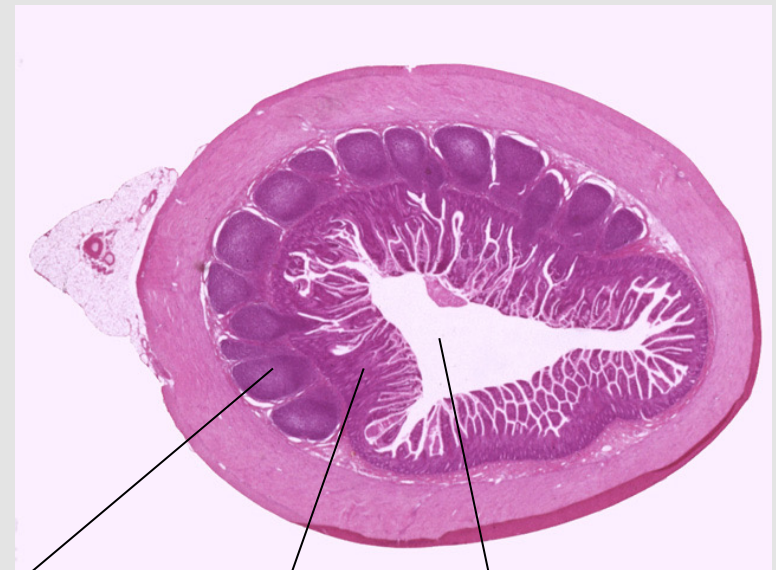
- Mukosa = **riesige Oberfläche** über die Erreger den Körper betreten können!
- MALT = Das **größte Lymphgewebe**.
- MALT: kann anhand der Lokalisation weiter klassifiziert werden:^[14.]
 - GALT (gut-associated lymphoid tissue)
 - BALT (bronchus-associated lymphoid tissue)
 - NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue)
- Organisiertes MALT (Ort der Antigen Erkennung):
 - **Lymphzellen von organisierten Strukturen** wie Follikeln (z.B. Tonsillen des Waldeyersche Rings, Peyersche Plaques, Kryptopatches, isolierte Follikel (siehe die Vorlesungen)
- Diffuses MALT (hat Effektorfunktionen):
 - **Diffus verstreute Lymphozyten** in der Epithelschicht und der Lamina Propria der Schleimhäute (IEL=Intraepitheliale Lymphozyten)

Organisiertes MALT

Waldeyersche Ring (Tonsillen):



Peyersche Plaques im Ileum
(H&E, Querschnitt):



Peyersche
Plaque

Darmvillus

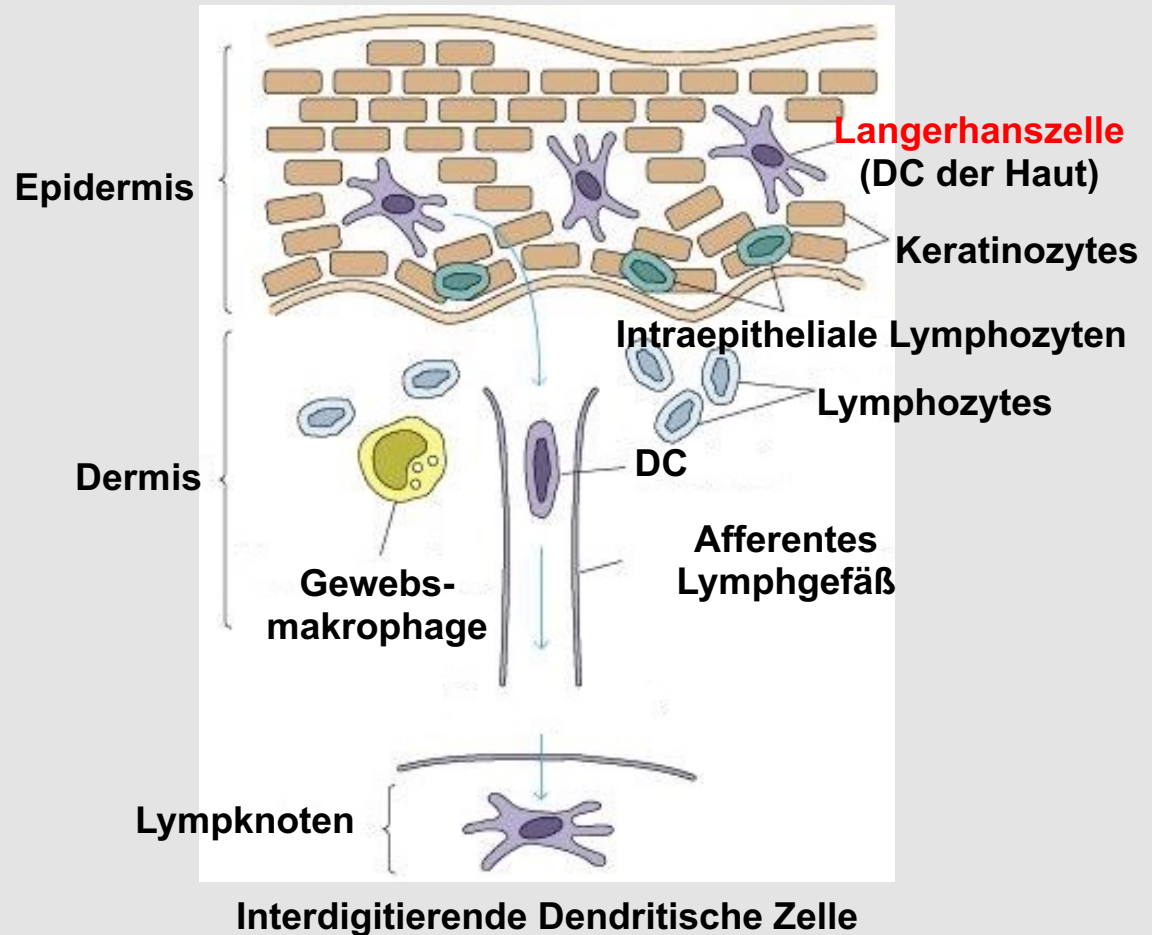
Lumen

Die Gewebsarchitektur sowohl der Tonsillen als auch der Peyerschen Plaques ähnelt der der Lymphknoten (Follikel mit B-Zellen, getrennte T-Zell Zonen, HEVs), aber im Gegensatz zu Lymphknoten **haben sie keine Bindegewebskapsel.**

SALT (skin-associated lymphoid tissue)

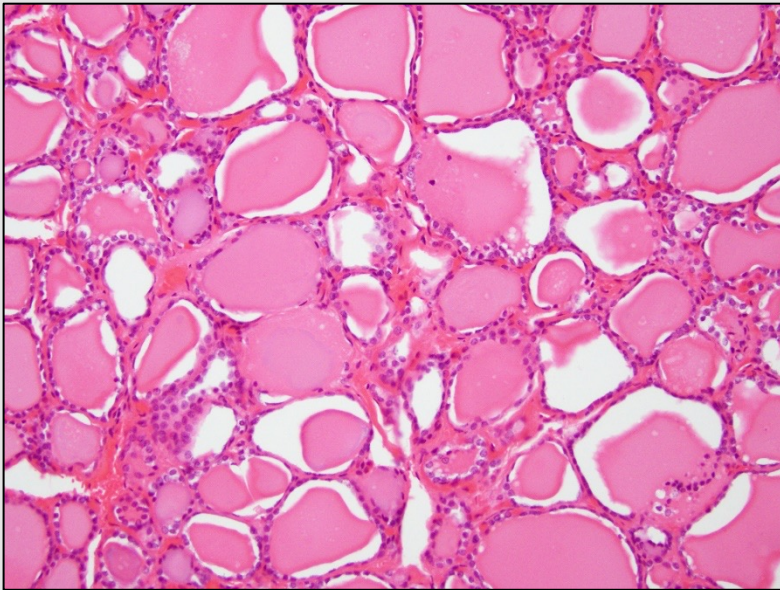
Langerhanszellen fangen das Antigen in der Epidermis ein, verarbeiten es dann und wandern in den abfließenden Lymphknoten durch die Lymphgefäße. Im Lymphknoten **präsentieren sie das verarbeitete Antigen** den Helfer-T-Zellen.^[15.]

Mehrere Zelltypen beteiligen sich an der immunologischen Abwehr der Haut. (z.B. Keratinozyten, Makrophagen, $\gamma\delta$ -T-Zellen, mehr dazu später)

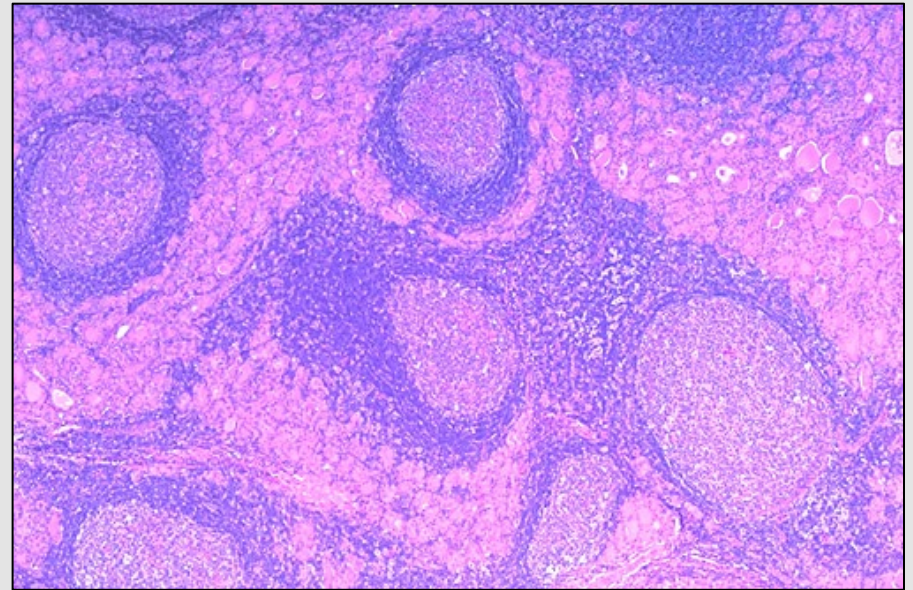


Beispiel für tertiäre Lymphgewebe

PATHOLOGISCH!



Gesundes
Schilddrüsengewebe
(mittlere Vergrößerung)



Ektopische Lymphfollikel in der
Thyroidea bei Hashimoto Thyreoiditis
(geringe Vergrößerung)

Danke für die Aufmerksamkeit!

