

# **Grundlagen der Immunologie**

*Vorlesung 5.*

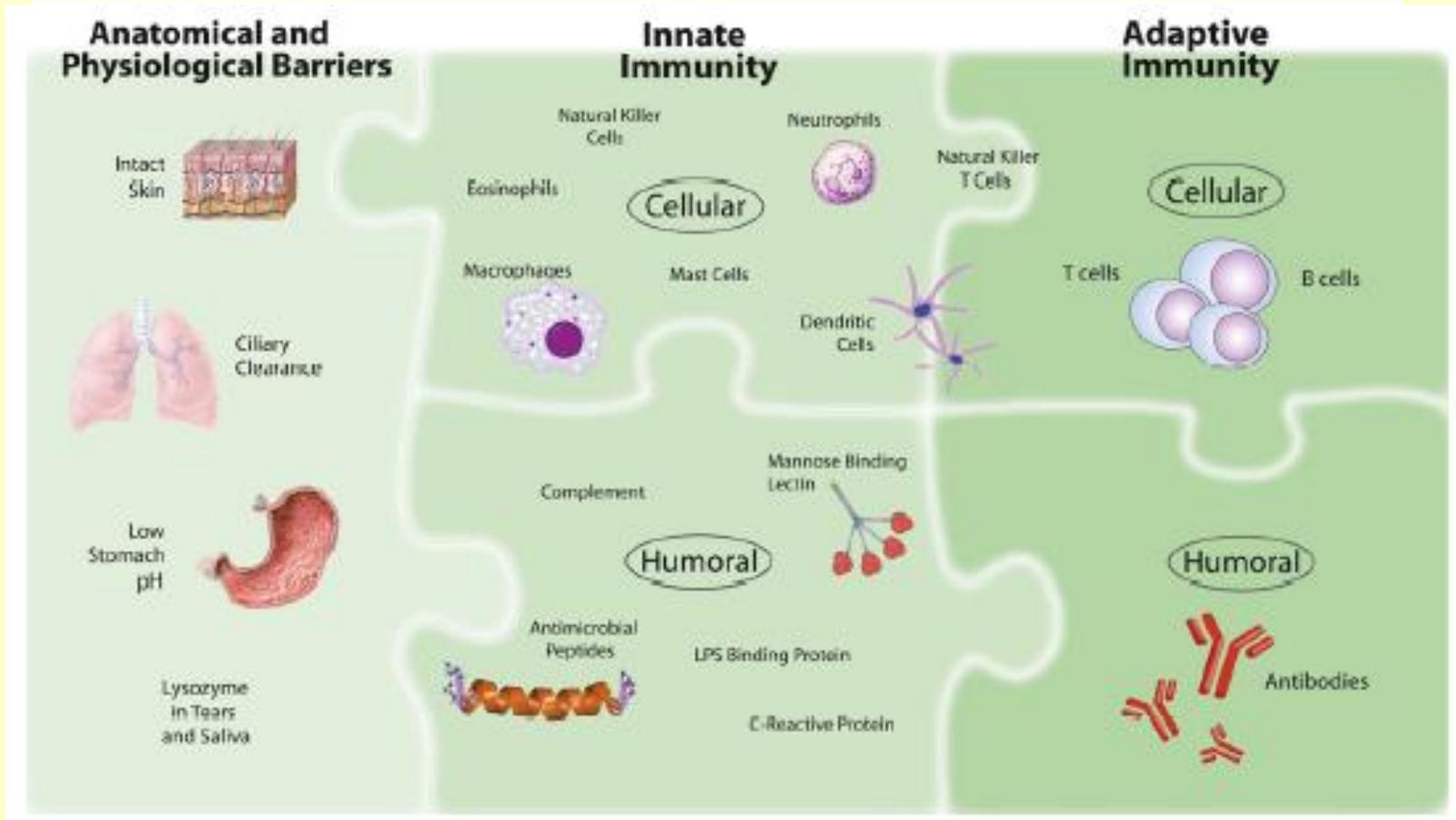
**Angeborene Immunität: Entzündung,  
Leukozyten-Migration**

**Péter Engelmann**

- Verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Die Entstehung von lokalen und systemischen Entzündung
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

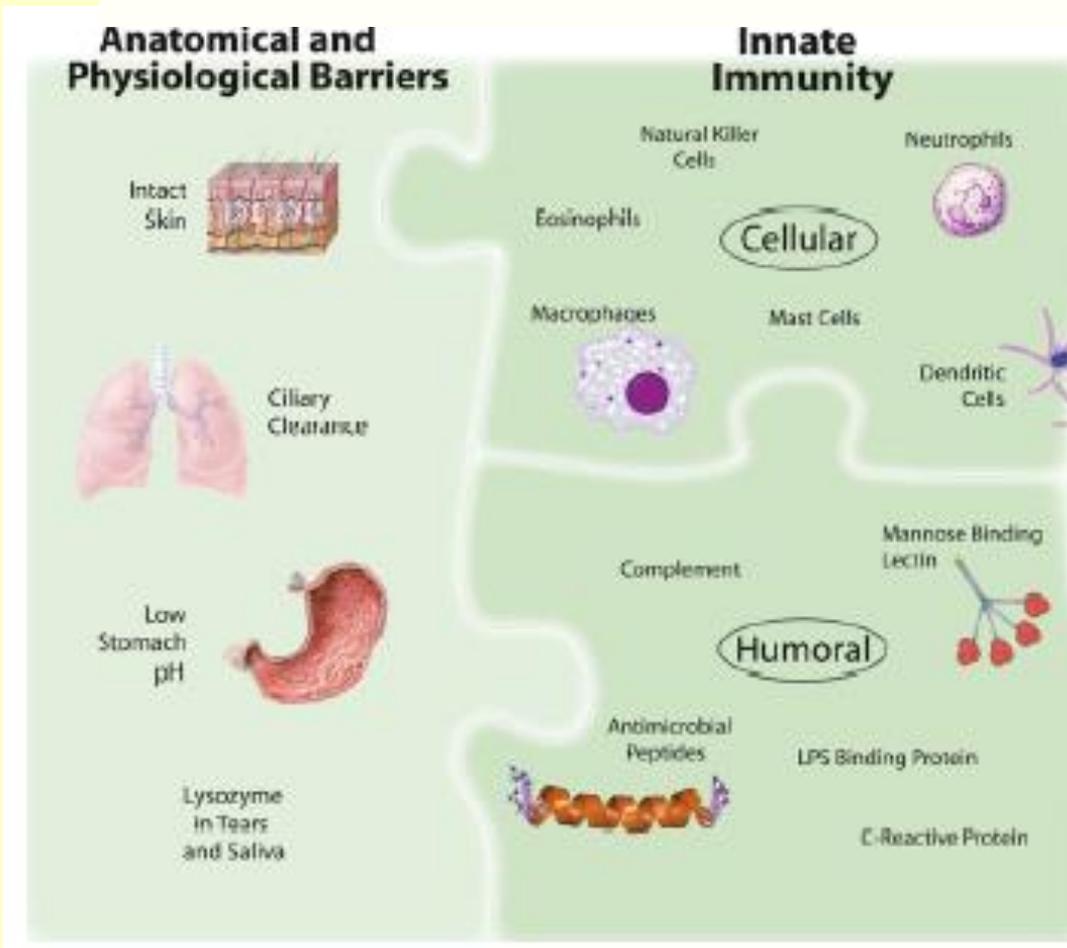
# Die Stufen von Immunantwort

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

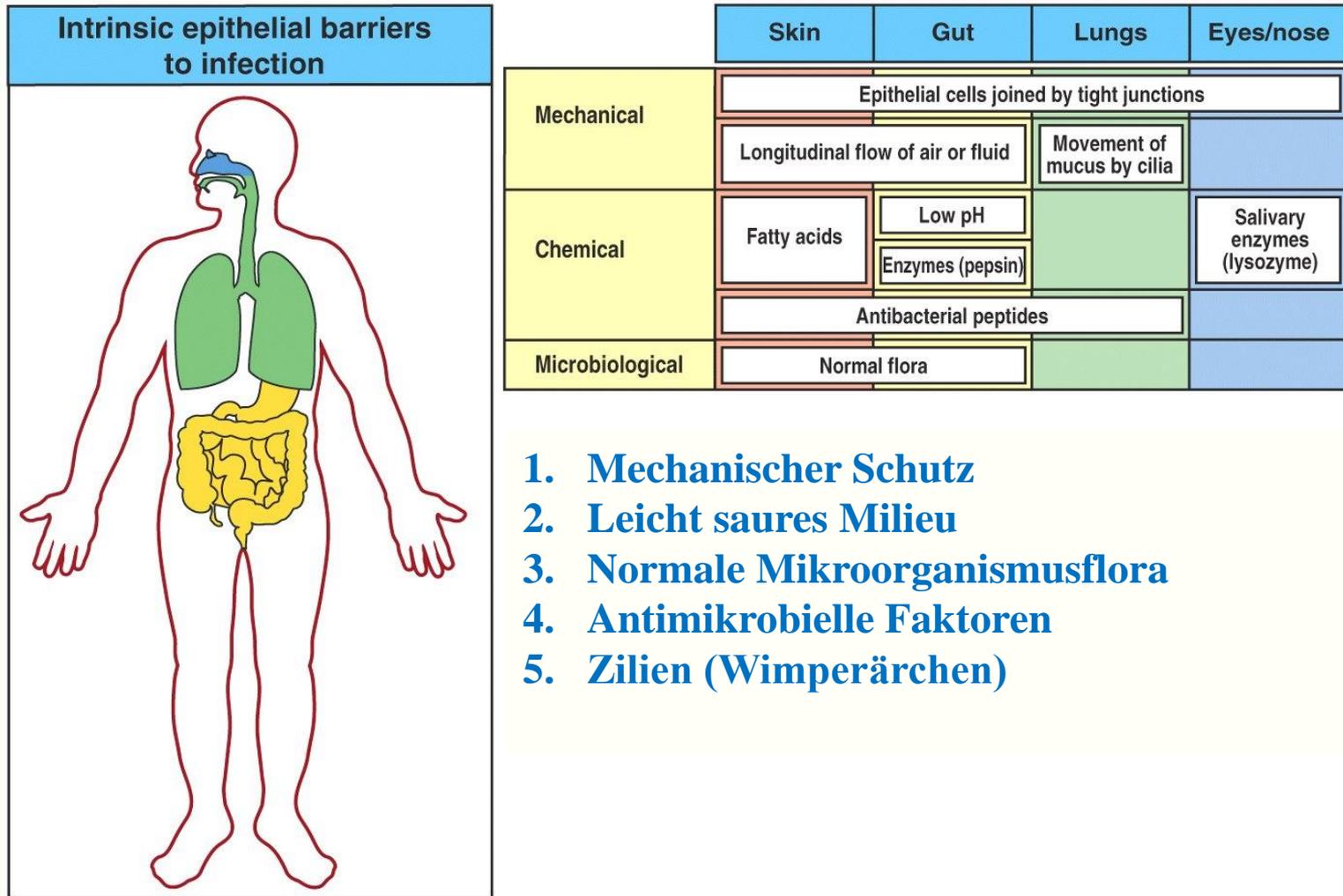


# Die Stufen von Immunantwort

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



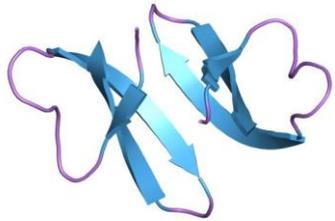
# I. Die erste Verteidigungslinie: anatomische und physiologische Barrieren



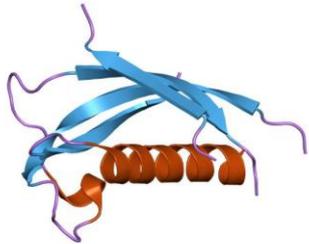
1. Mechanischer Schutz
2. Leicht saures Milieu
3. Normale Mikroorganismusflora
4. Antimikrobielle Faktoren
5. Zilien (Wimperärchen)

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

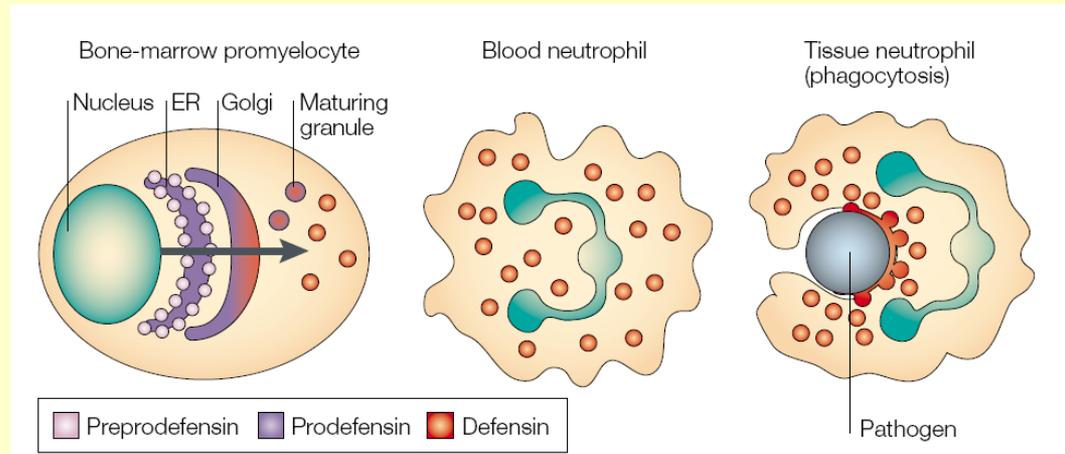
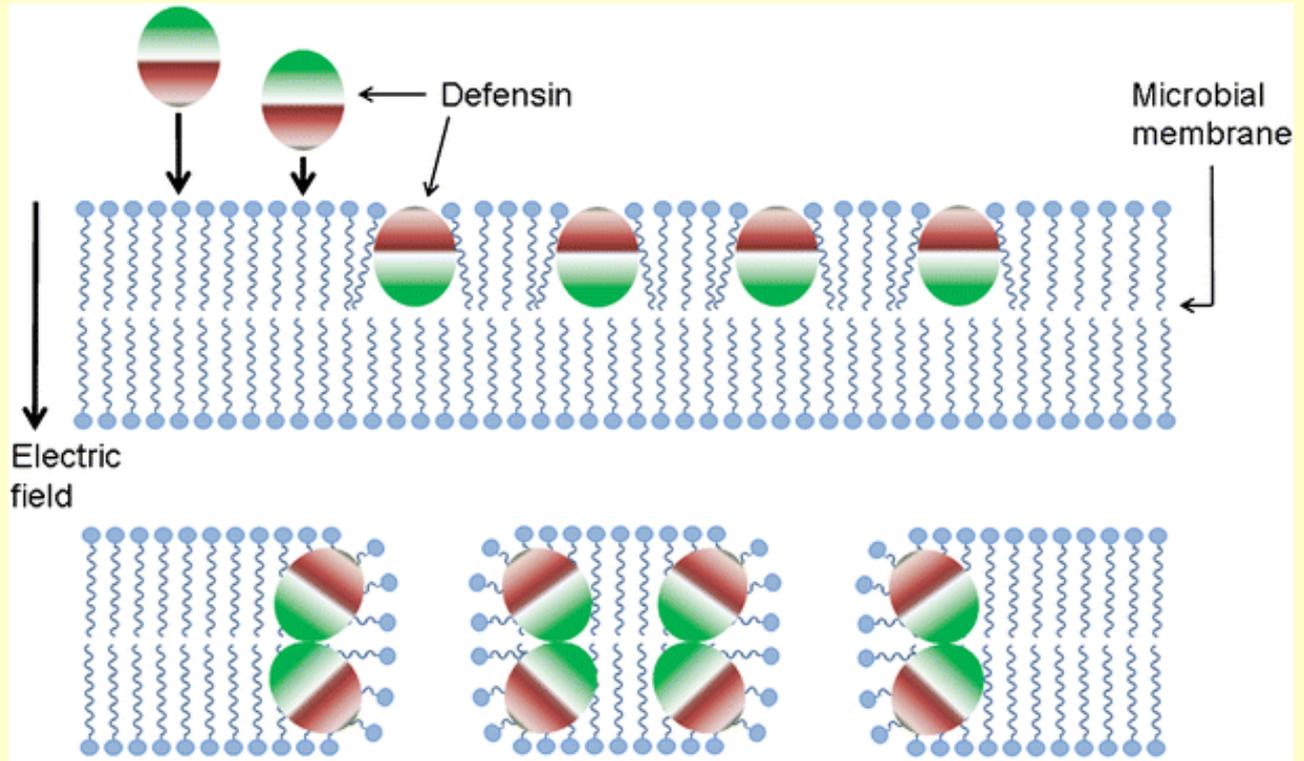
# Antimikrobielle Peptiden



**Defensine**



**Cathelicidine**

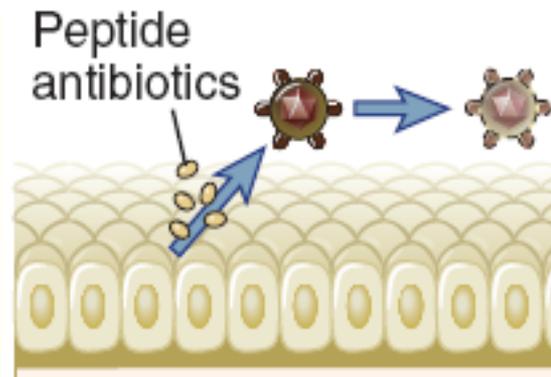


# Die Rolle von epithelischen Sperren

**Physikalische  
Barrieren gegen die  
Infektion**

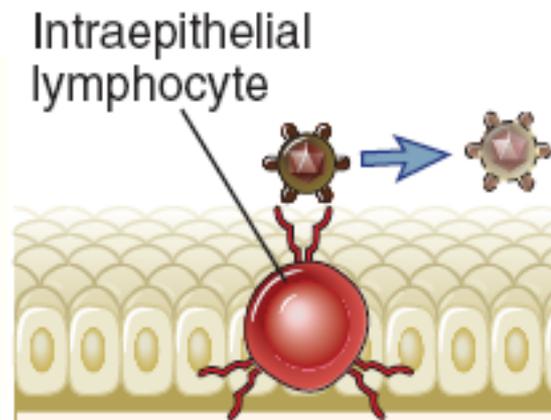


**Vernichten die  
Mikroben mit lokale,  
produzierte  
antimikrobielle  
Peptiden**



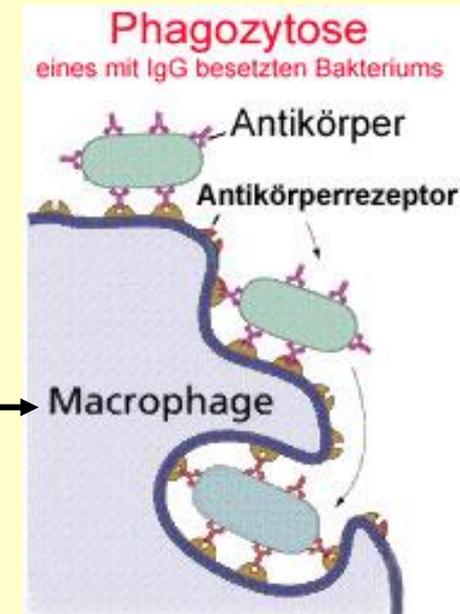
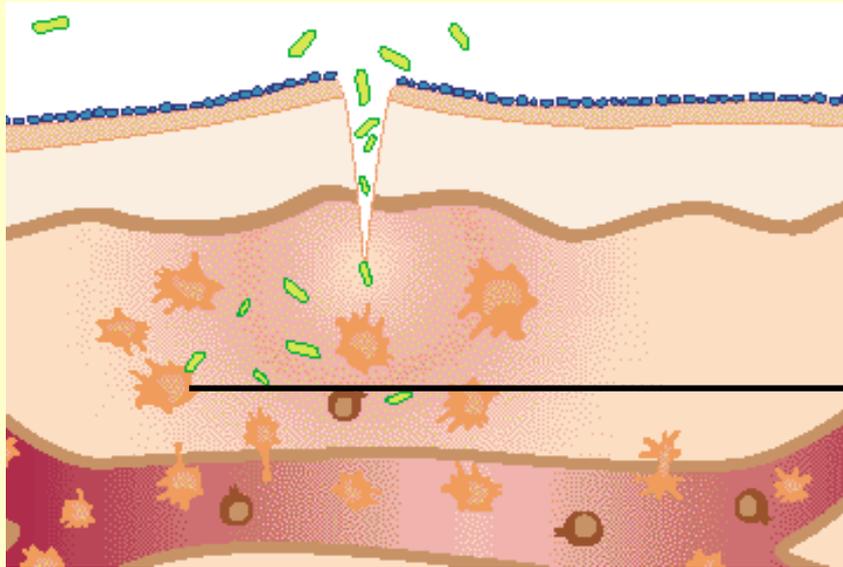
**Defensine,  
Cathelicidine**

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

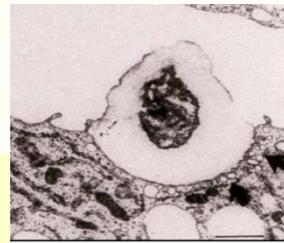


**Mastzellen, IEL:  
 $\gamma\delta$  T-Zellen**

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



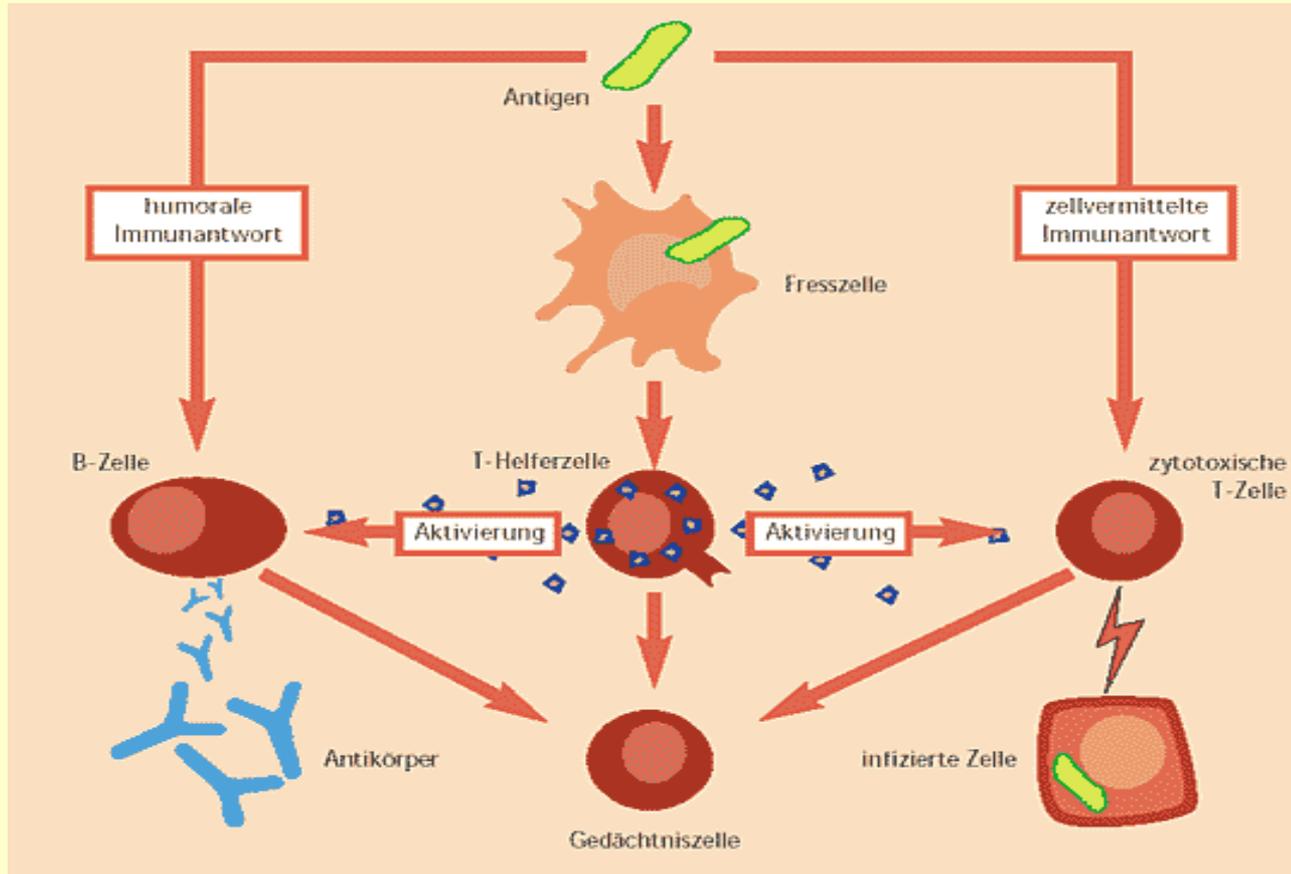
1. **Fresszellen** in Blut und Gewebe, die alles Fremde phagozytieren und unschädlich machen.
2. Dabei helfen ebenfalls **Proteine (Immunglobuline und Komplement)**, die Eindringlinge umhüllen (**Opsonisieren**) und vernichten können oder bei der Phagozytierung helfen.
3. Bei Angriffen setzt der Körper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

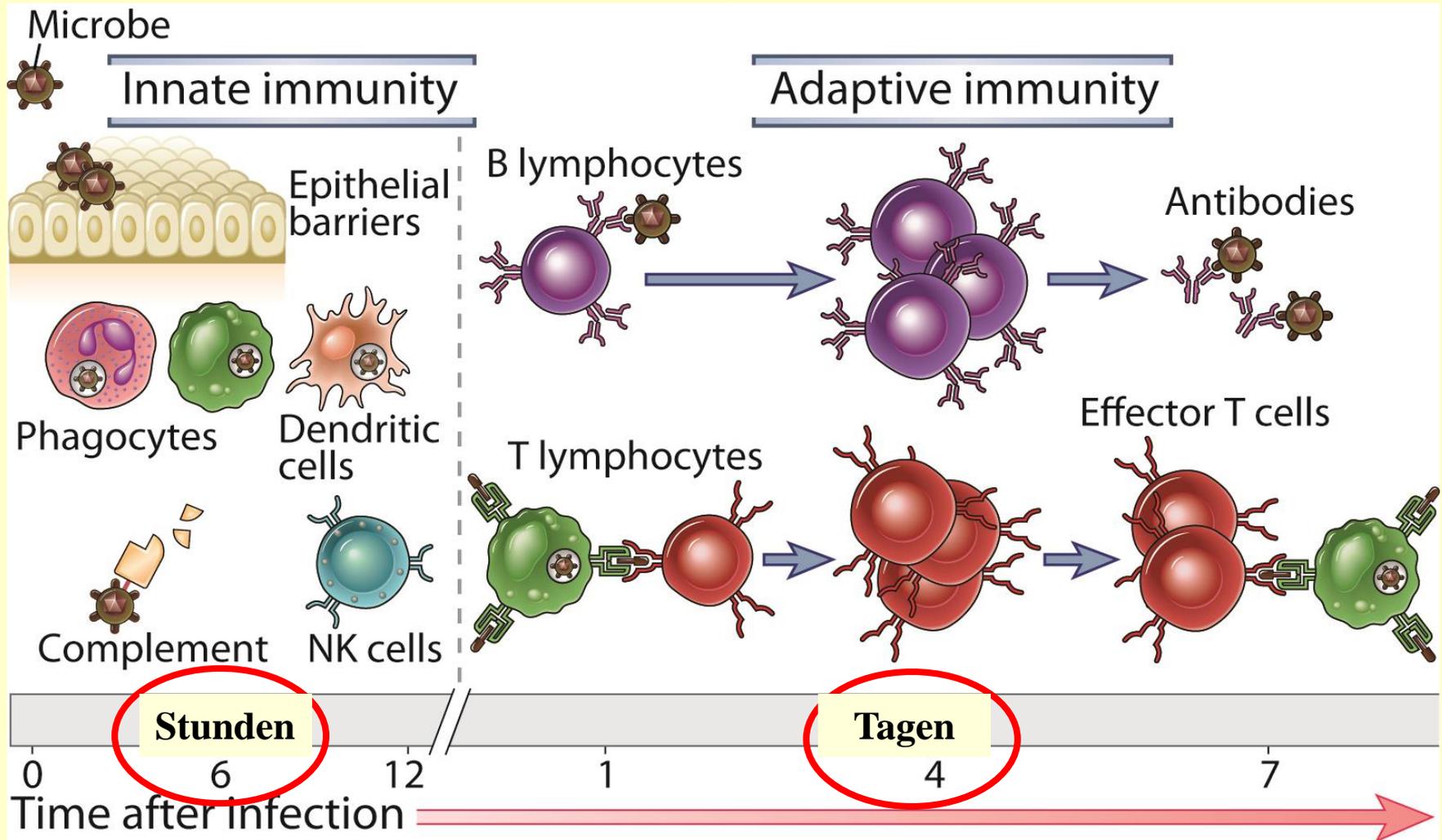


Es gibt zwei Hauptwege:

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

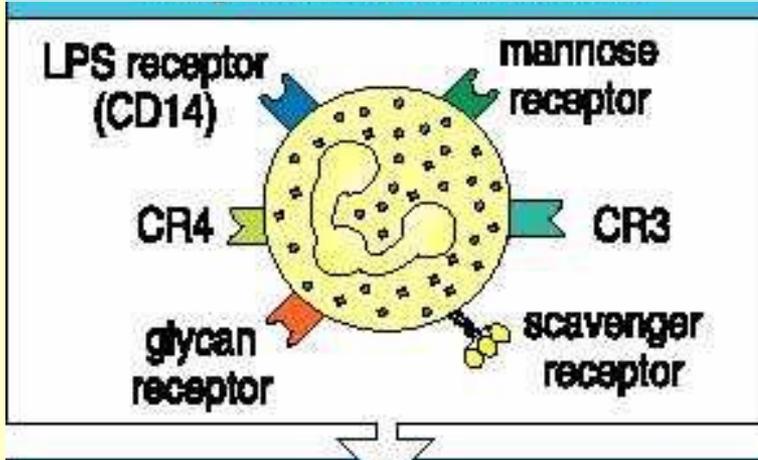


- Die verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Die Entstehung von lokalen und systemischen Entzündung
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

# Die Erkennung von Pathogene, Phagozytose

Figure 8.8

Neutrophile exprimieren Rezeptoren für bakterielle Bestandteile

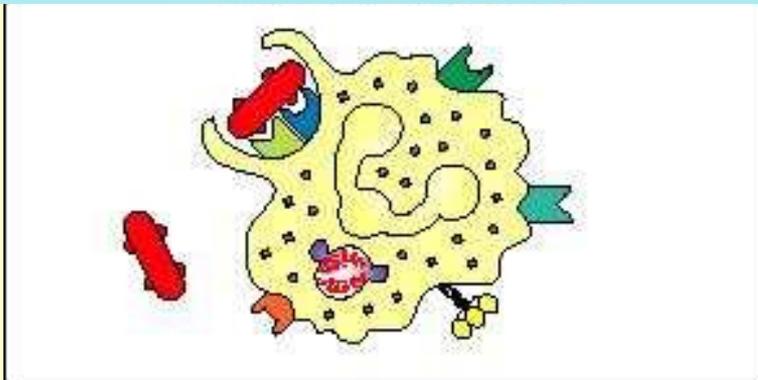


PRR= Pattern Recognition Receptors”  
Mustererkennungsrezeptoren

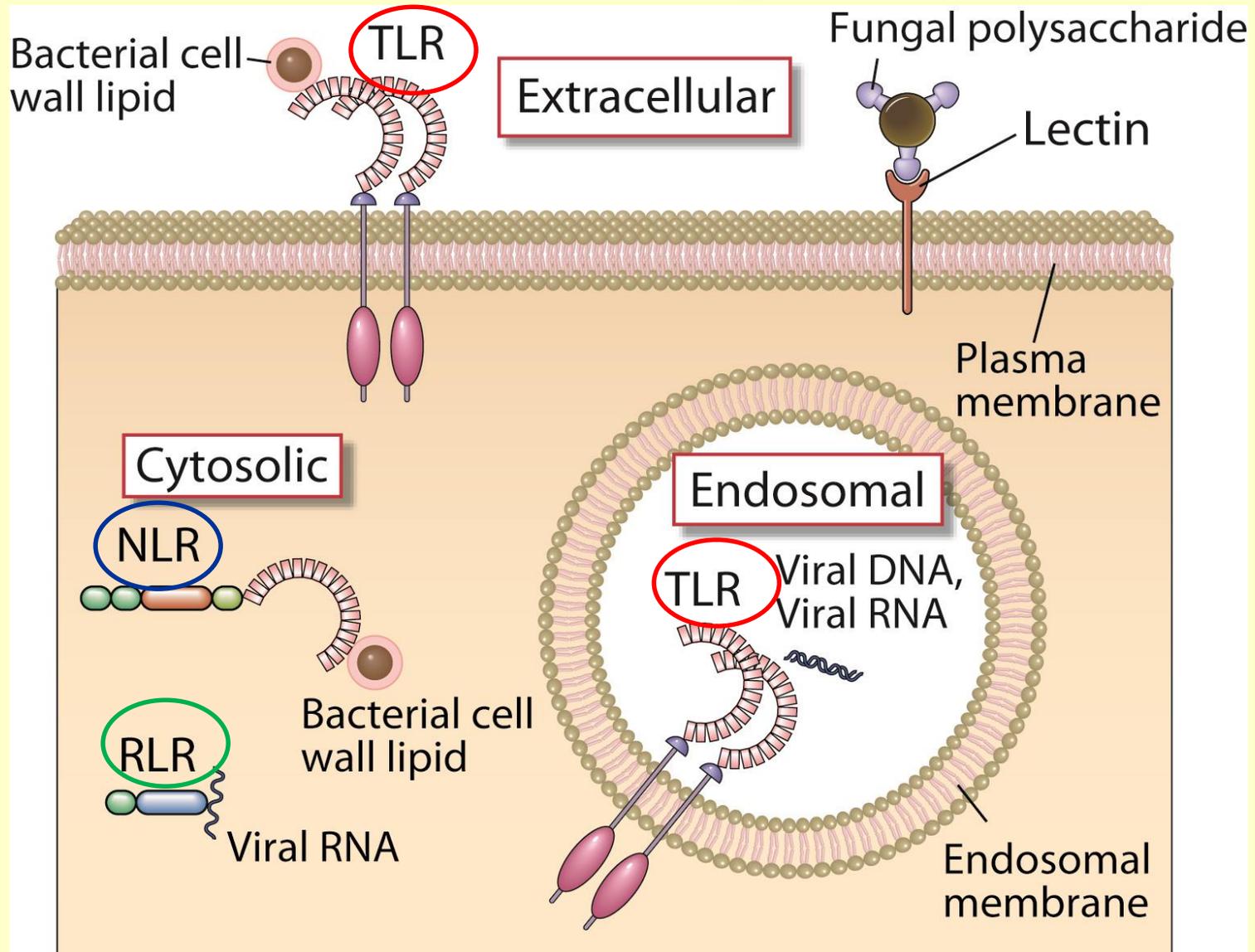
→ Bindung an Mikroben durch PAMP

„Pathogen Associated Molecular Patterns”  
Pathogen assoziierte molekulare Muster

Neutrophile nehmen das gebundene Bakterium auf und verdauen es

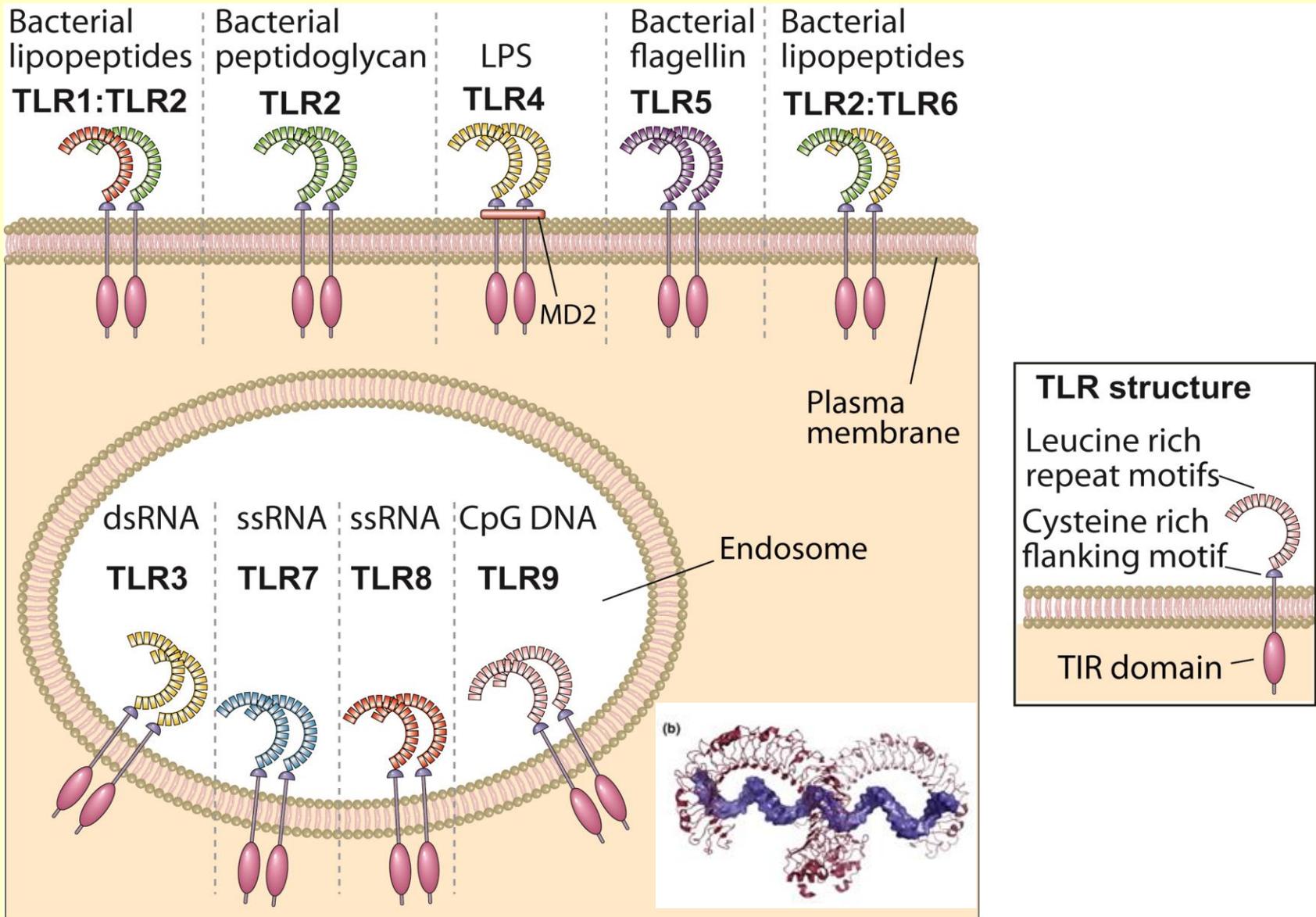


# Mustererkennungrezeptoren

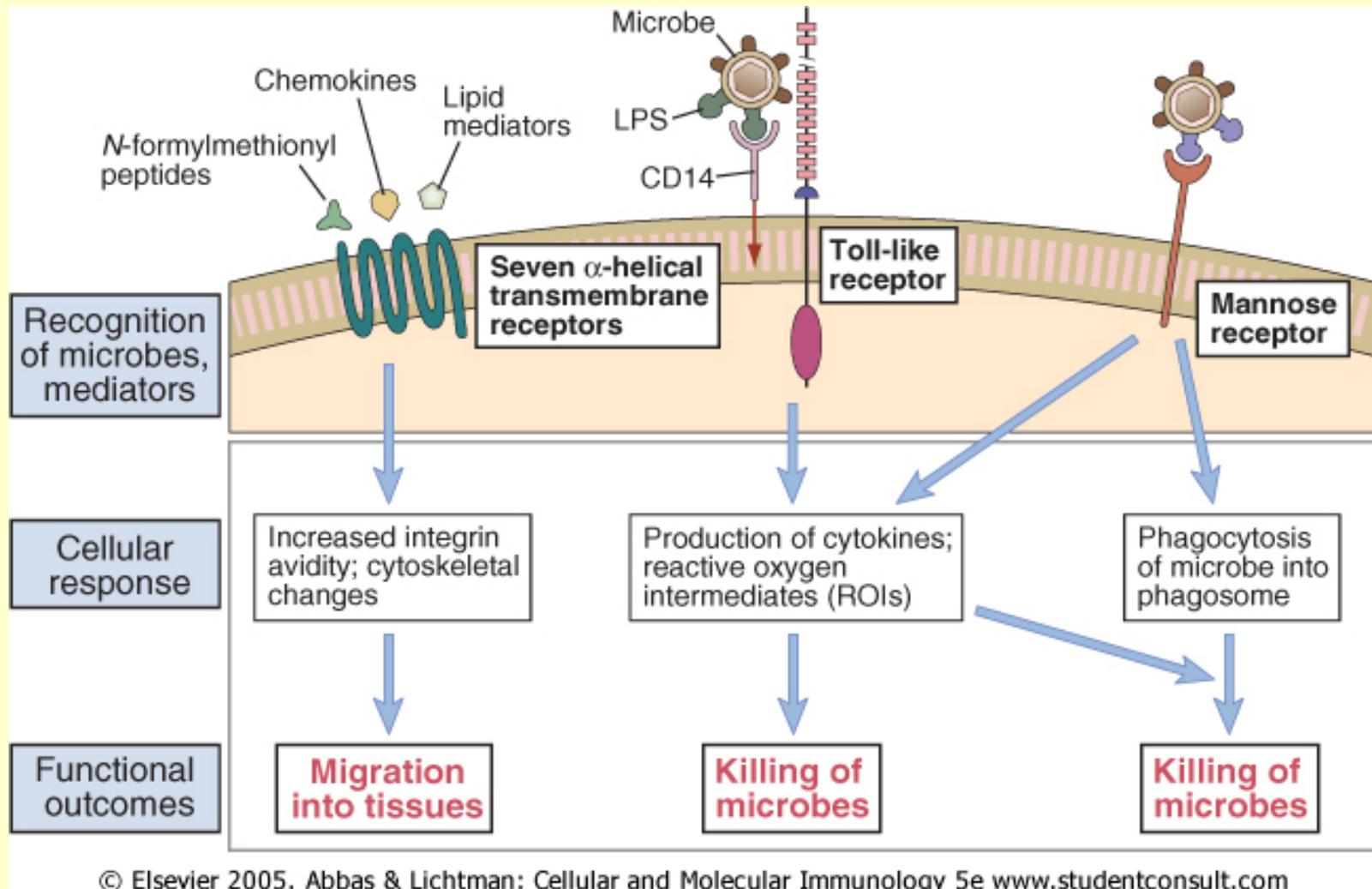


**Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR)**  
**NOD-ähnlichen Rezeptoren (NLR)**  
**RIG-ähnlichen Rezeptoren (RLR)**

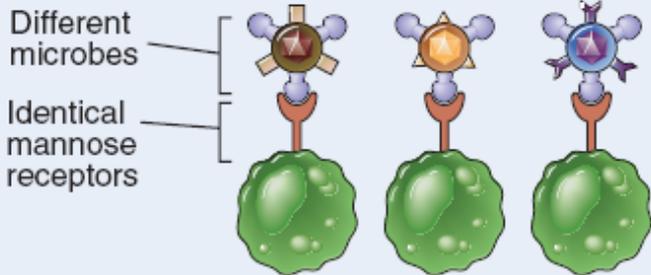
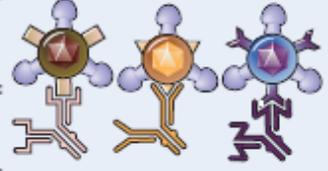
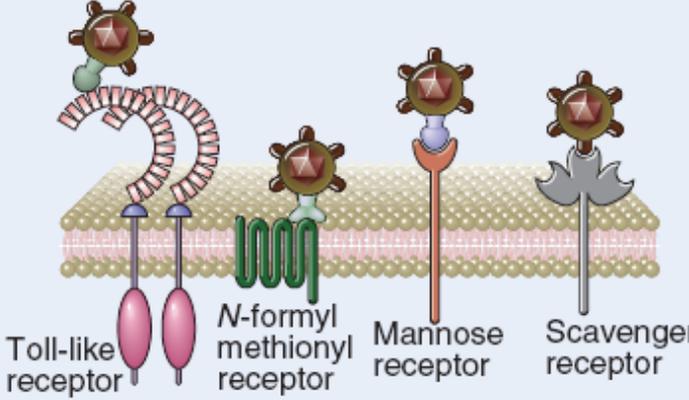
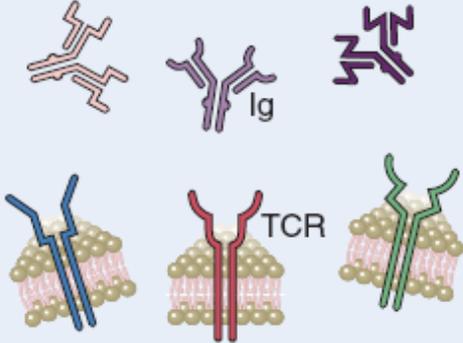
# Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR)



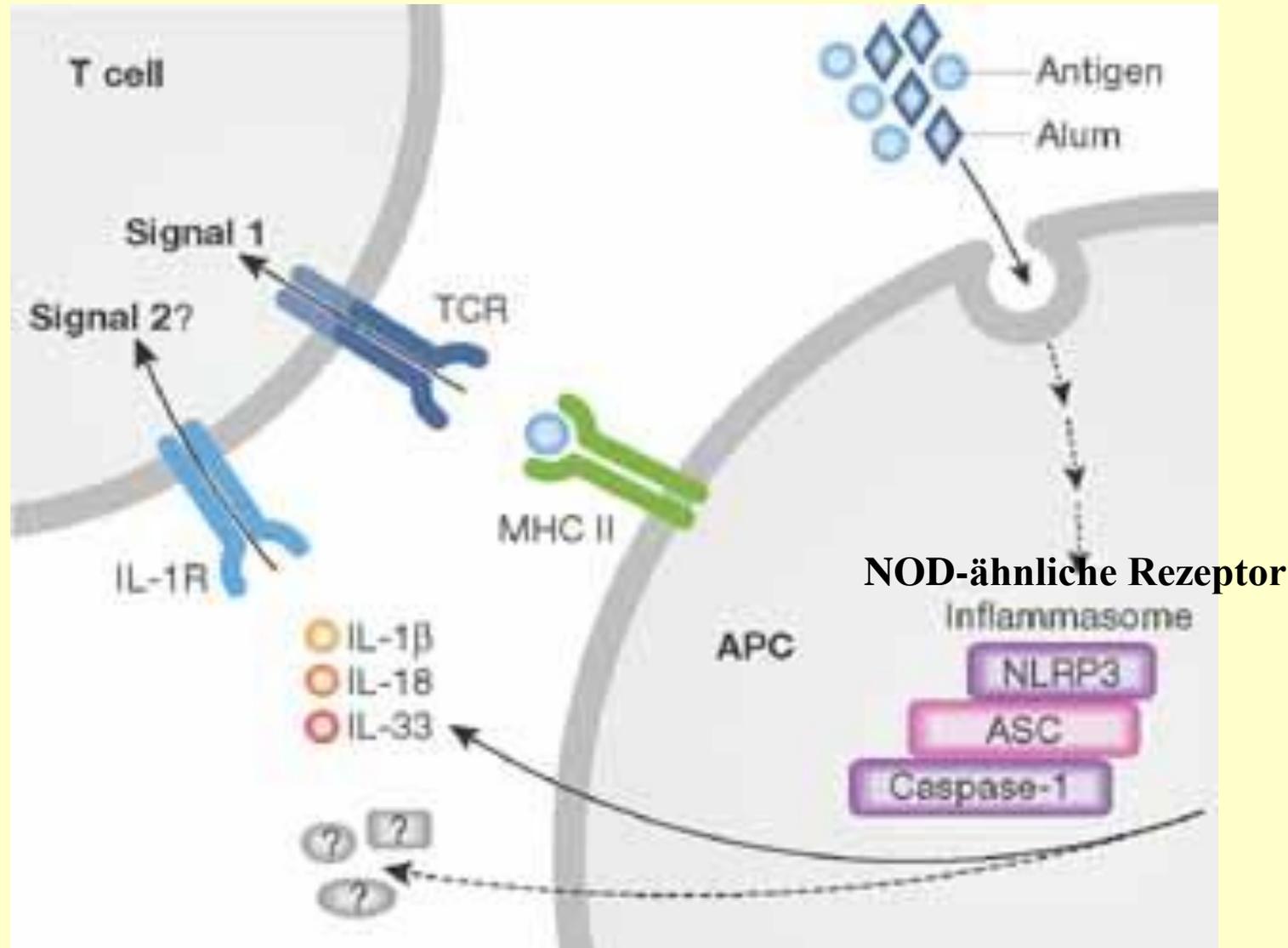
# Mustererkennungrezeptoren der Phagozyten



# 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)

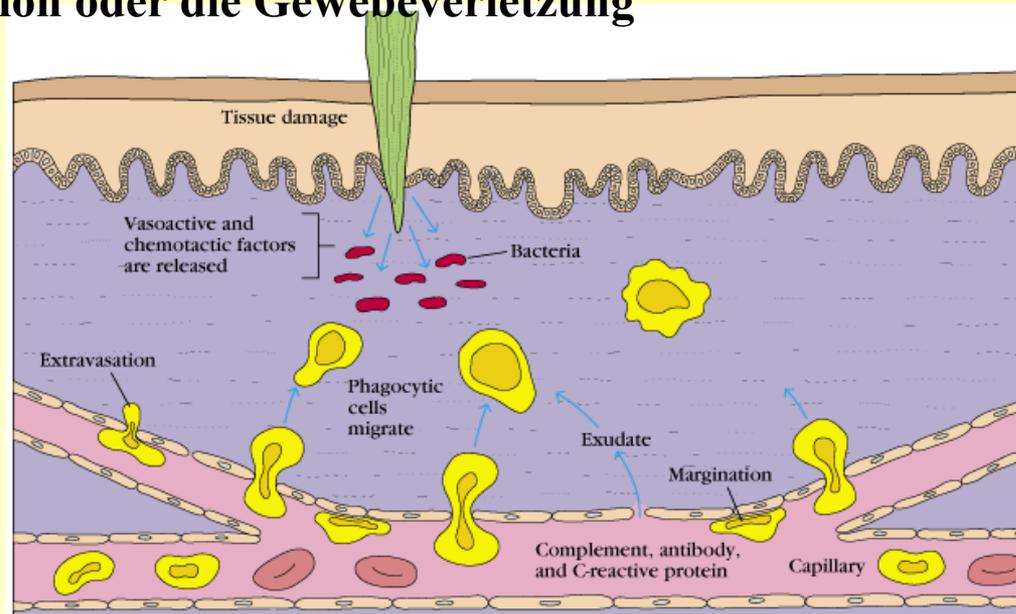
# Impfung und die Rolle von Adjuvanten



- Verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Die Entstehung von lokalen und systemischen Entzündung
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

# 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

# Lösliche Bestandteile der Entzündungsreaktion

## Plasma-Enzyme Mediatoren

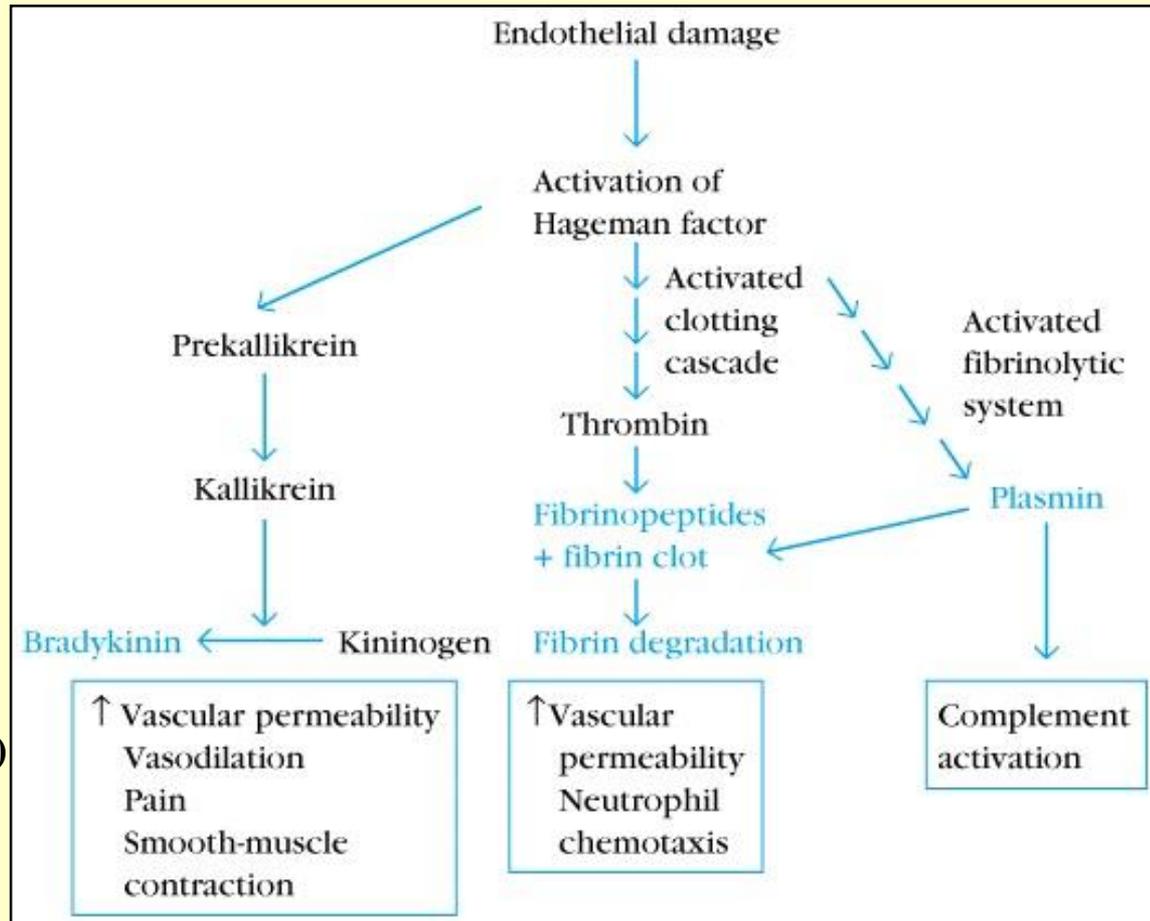
- Kininsystem
- Koagulationssystem
- fibrinolytisches System
- Komplementsystem

## Lipidmediatoren

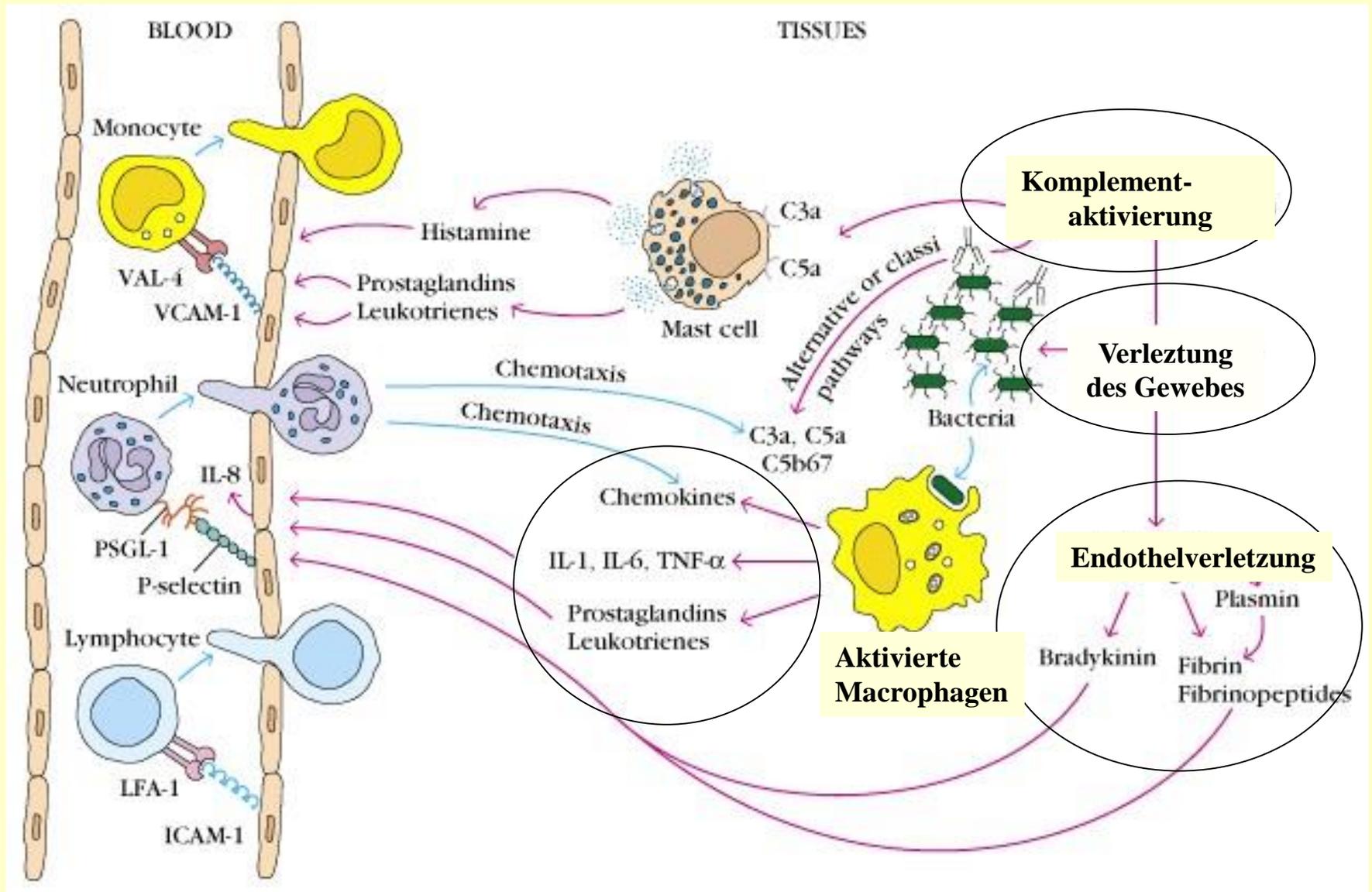
### Chemokine:

- IL-8, MIP-1 $\beta$
- Komplement-Produkte (C5a, C3a)
- PAF (Platelet Activating Factor)

## Entzündliche Zytokine

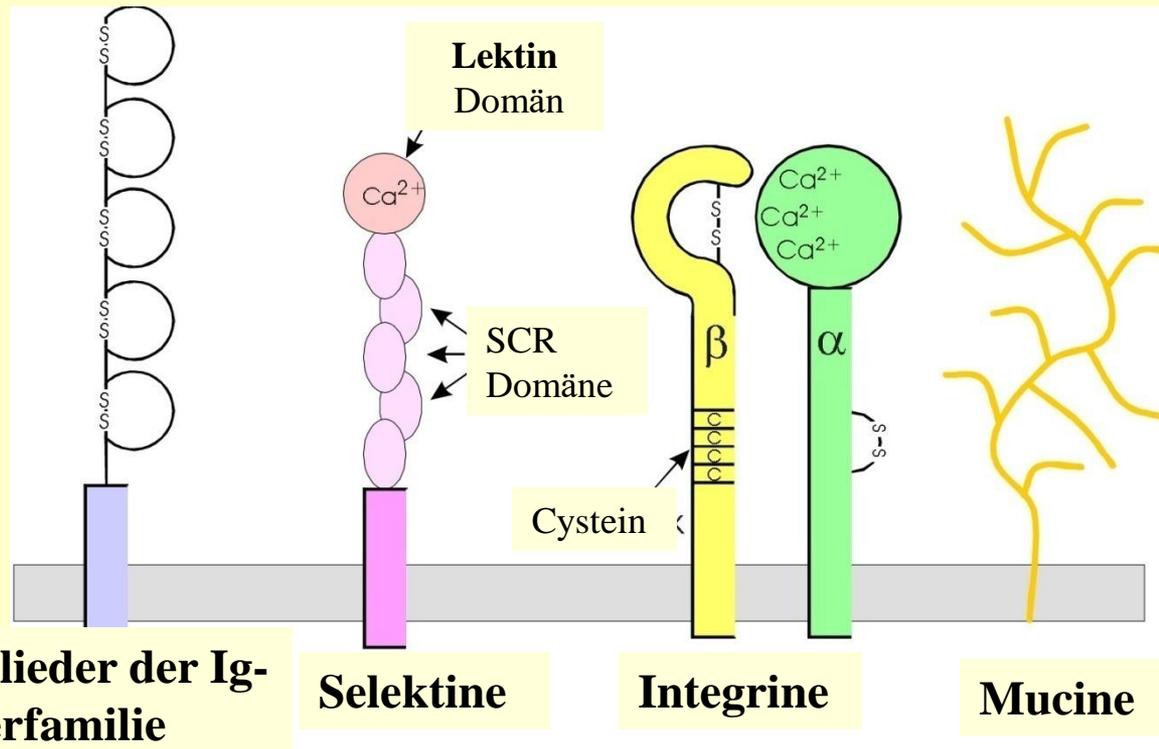


# Die Entstehung der Entzündungsreaktion



- Die verschiedene Stufen von dem Immunantwort
- Die Erkennungsmolekülen von der angeborenen Immunität
- Die Entstehung von lokalen und systemischen Entzündung
- Extravasation, Heimkehr („homing“)

# Die Familien der Adhäsionsmoleküle



„weitere“  
akzessorische  
Moleküle

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

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

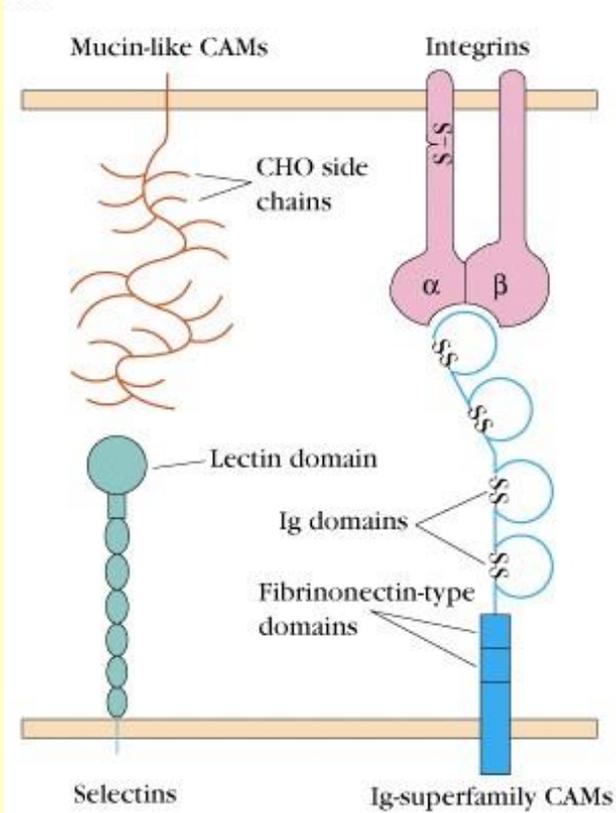
- VLA
- LFA
- Mac1

- „Vaskuläre Adressine“ = Gefäßadressine

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

# Adhäsionsmolekülpaare bilden Rezeptor - Ligand - Verbindungen

(a) General structure of CAM families



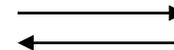
(b) Selected CAMs belonging to each family

**Mucin-like CAMs:**

GlyCAM-1  
CD34  
PSGL-1  
MAdCAM-1

**Selectins:**

L-selectin  
P-selectin  
E-selectin

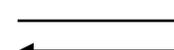


**Ig-superfamily CAMs:**

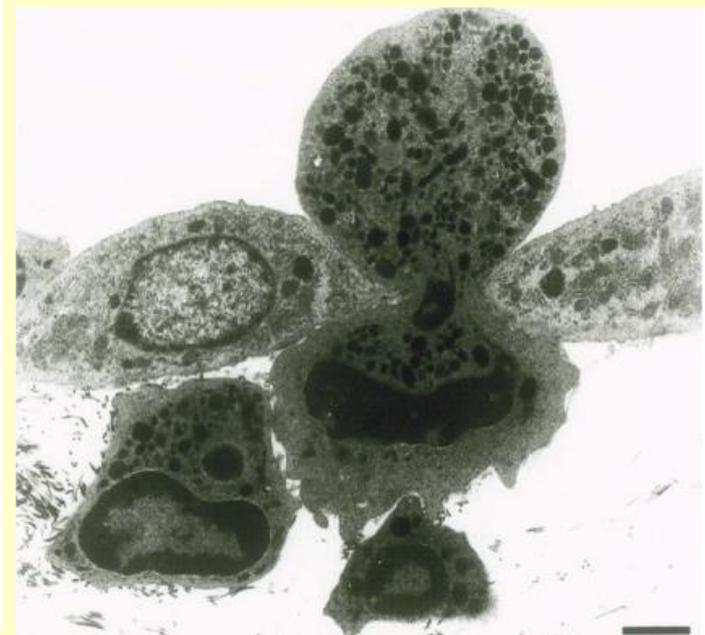
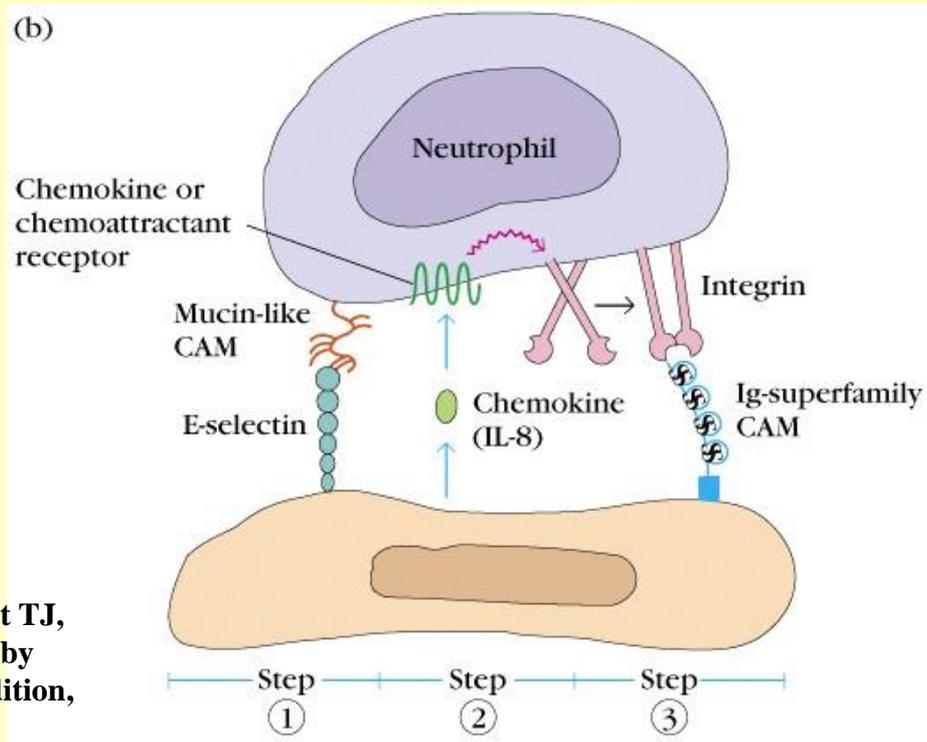
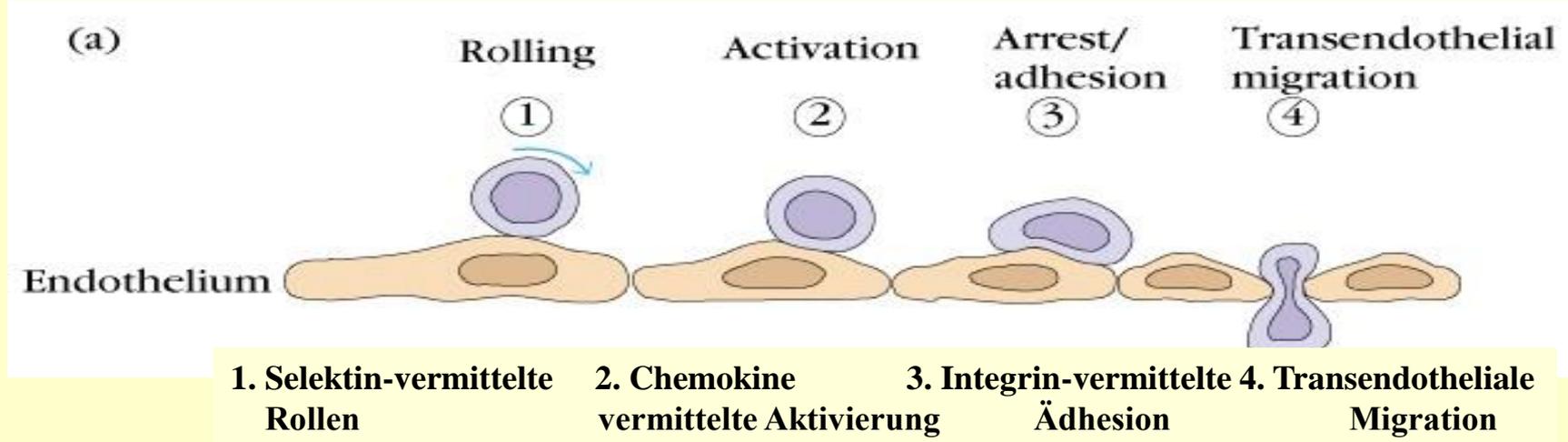
ICAM-1, -2, -3  
VCAM-1  
LFA-2 (CD2)  
LFA-3 (CD58)  
MAdCAM-1

**Integrins:**

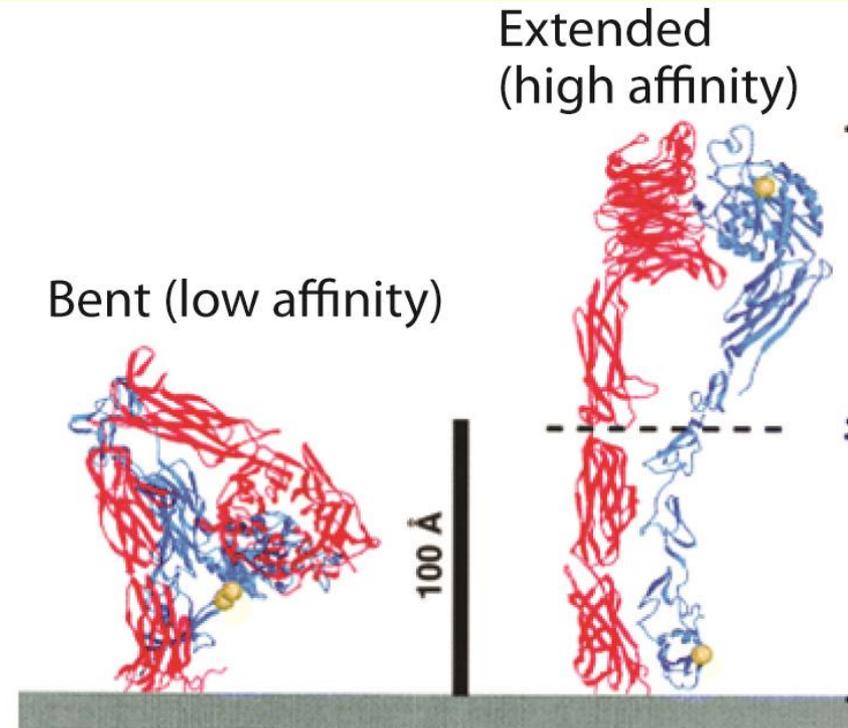
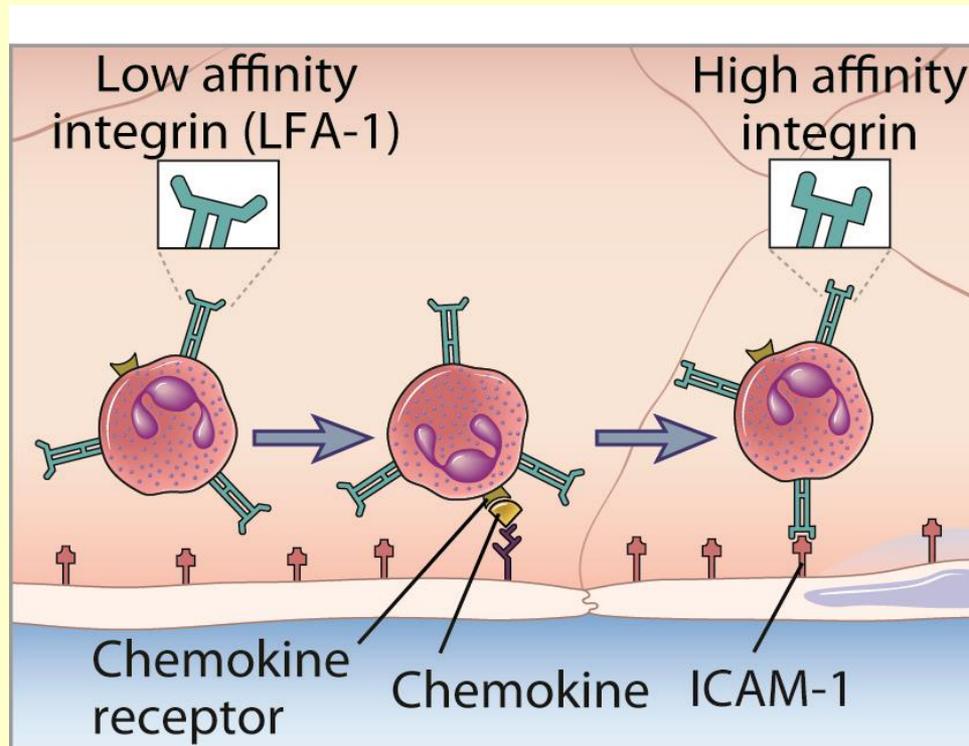
$\alpha 4\beta 1$  (VLA-4, LPAM-2)  
 $\alpha 4\beta 7$  (LPAM-1)  
 $\alpha 6\beta 1$  (VLA-6)  
 $\alpha L\beta 2$  (LFA-1)  
 $\alpha M\beta 2$  (Mac-1)  
 $\alpha X\beta 2$  (CR4, p150/95)



# Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium



# Chemokinen verursachen die Konformationswechseln von Integrine



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

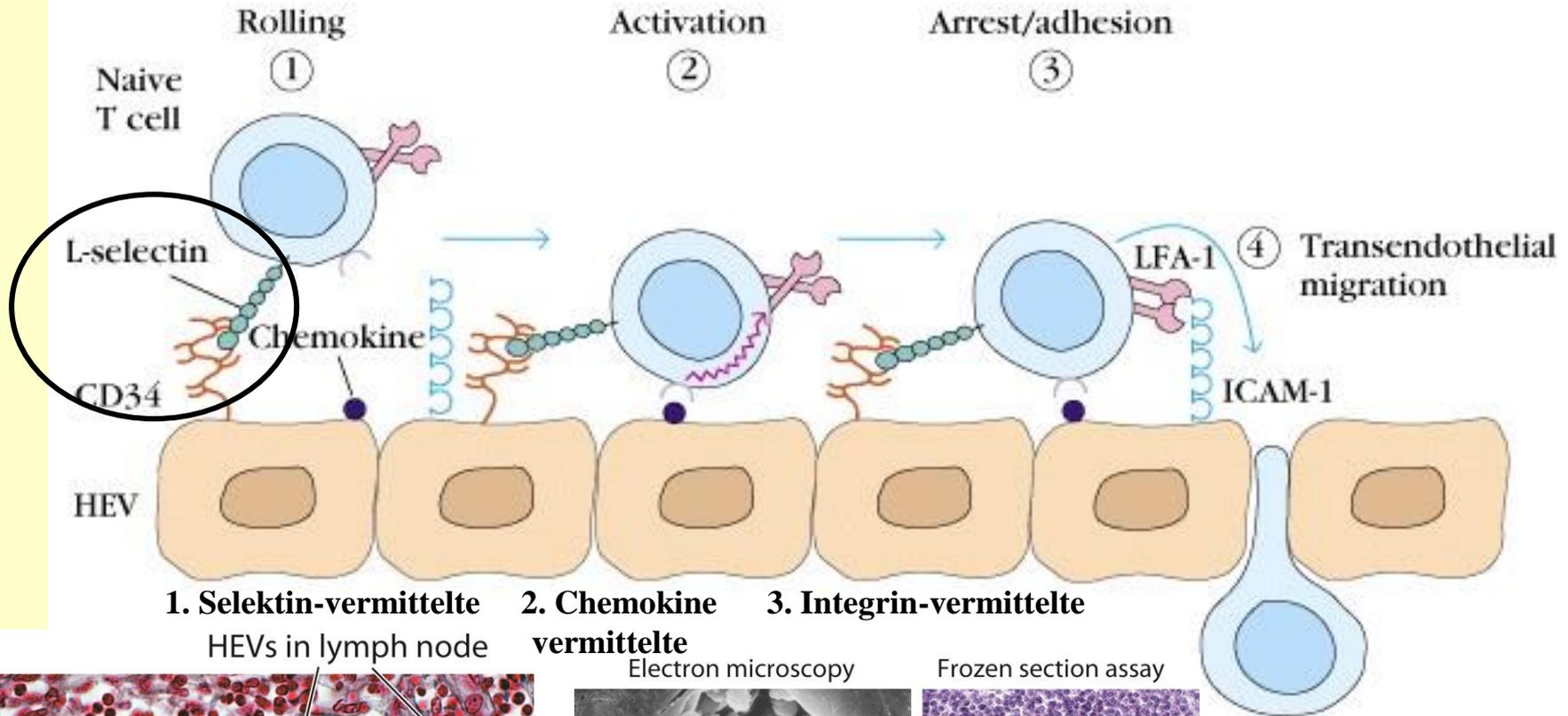


**IG SUPERFAMILIE: Interzelluläre Adhäsionmolekül 1 (ICAM-1)** Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

# Naive Lymphozyten migrieren in die peripheren lymphatische Geweben:

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

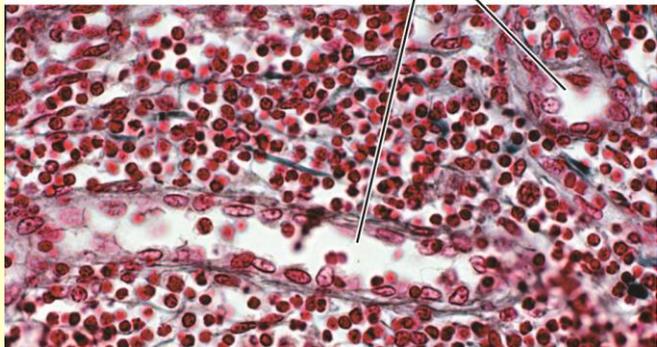
### Rolle von Hochendotheliale Venolen (HEV) und Adhäsionsmolekülen:



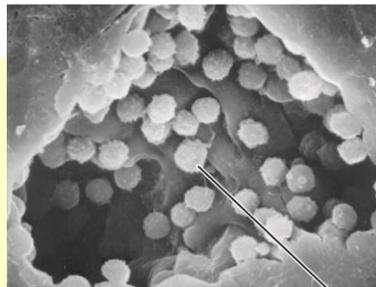
1. Selektin-vermittelte HEVs in lymph node

2. Chemokine vermittelte

3. Integrin-vermittelte

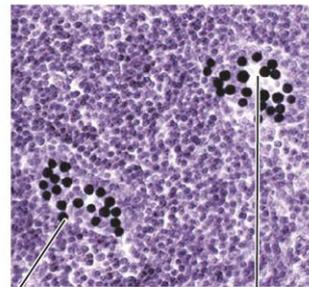


Electron microscopy



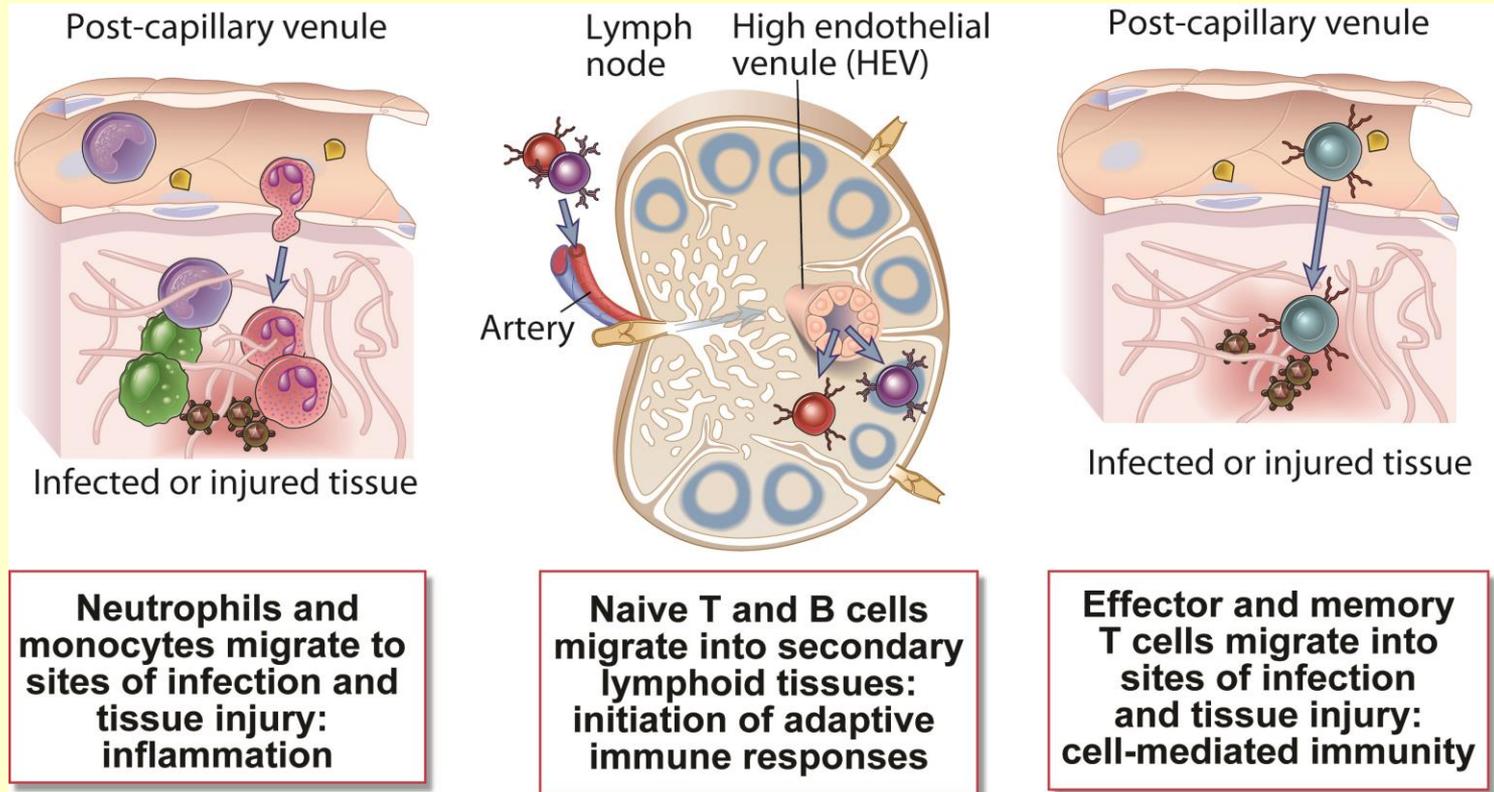
T cells

Frozen section assay



HEV

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



## Rolle:

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

## Mechanismen:

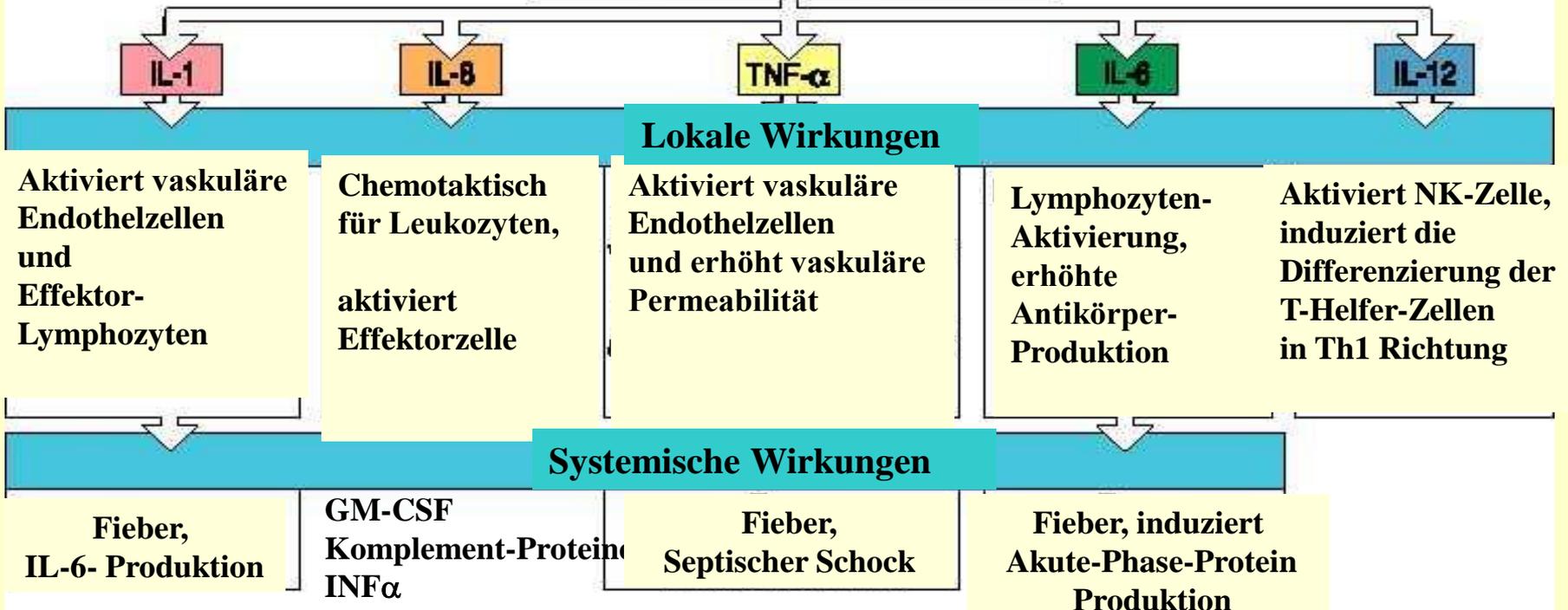
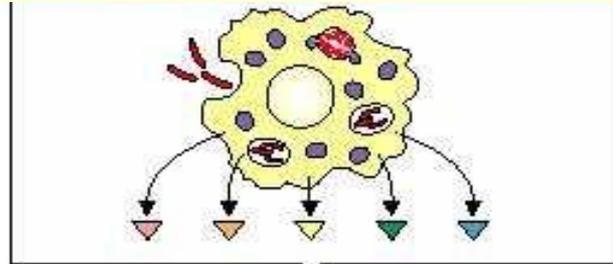
- Extravasation: Die Adhäsion dann die Transmigration von Leukozyten passiert durch die Endothelzellen von Kreislauf in die Geweben.

Alle Lymphozyten zirkulieren etwa 1-2 mal pro Tag.

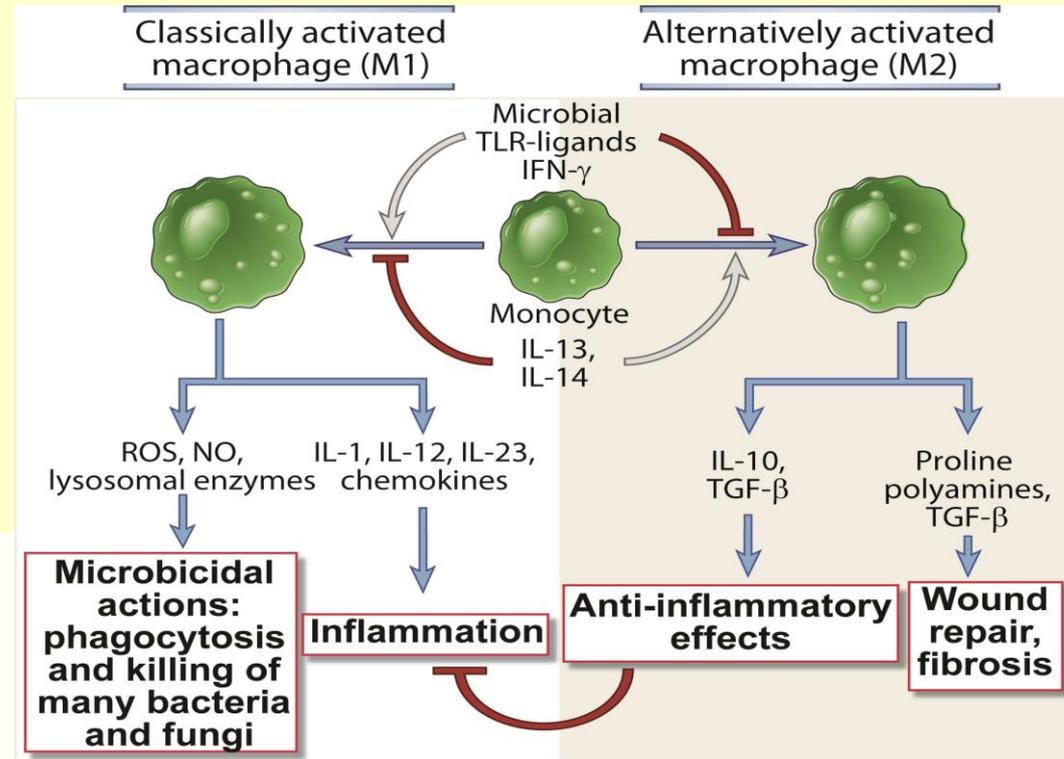
# Rolle der Makrophagen bei akuter Entzündung I

Figure 8.10

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



# Rolle der Makrophagen bei akuter Entzündung II: klassische und alternative Aktivierung



**klassische**

**Ruhende** Makrophage:  $\rightarrow$  **Phagozytosis**

**LPS**

**Aktivierte** Makrophage:  $\rightarrow$  **Antigenpräsentation, Zytokin-Produktion**

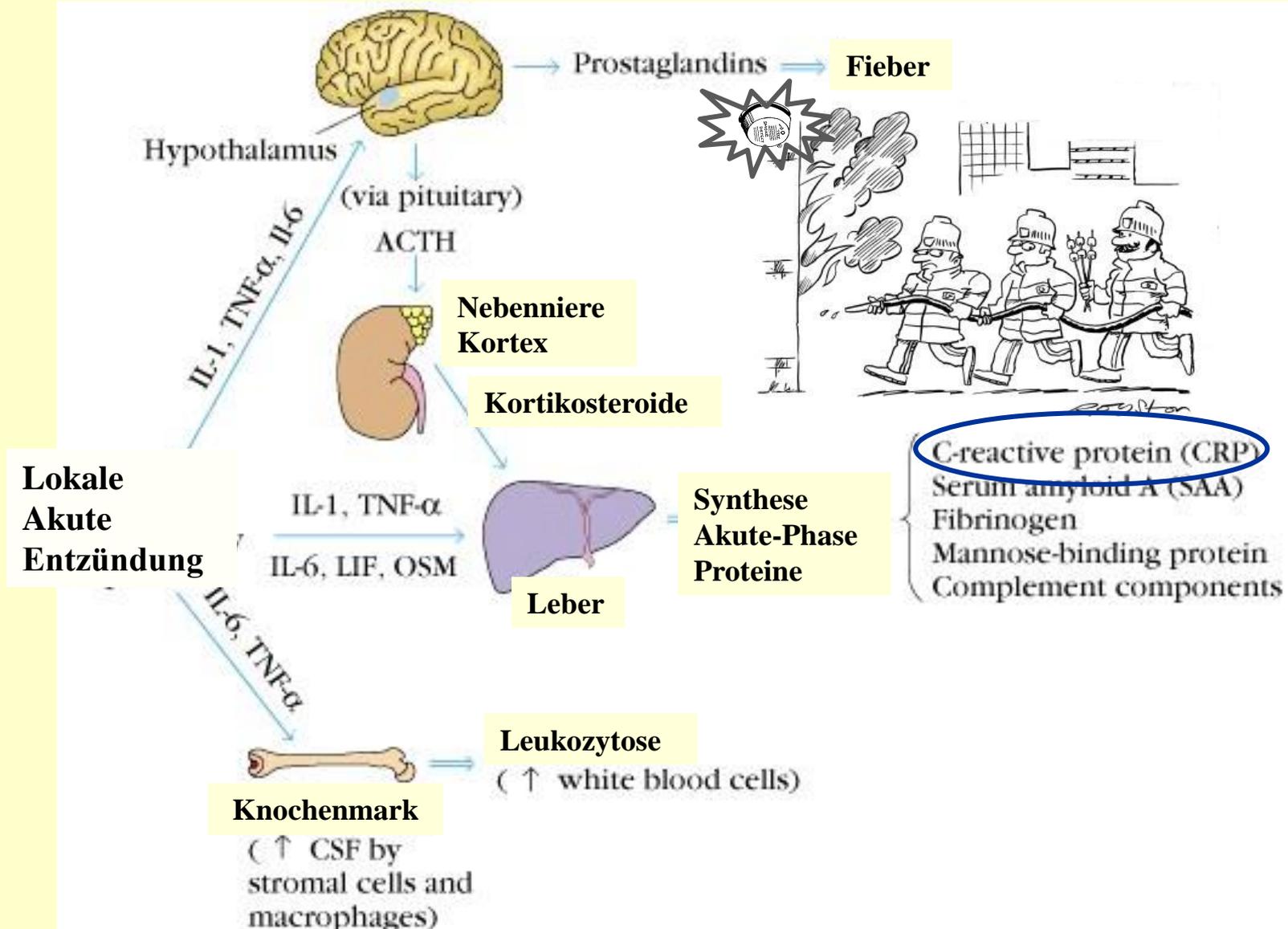
**INF $\gamma$**

**Hyperaktivierte** Makrophage:  $\rightarrow$  **Zytotoxizität (TNF $\alpha$ )**

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

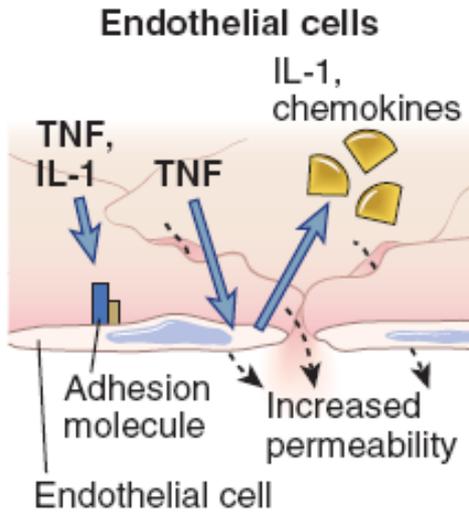
Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

# Systemische akute Entzündung = akute-Phasen-Antwort

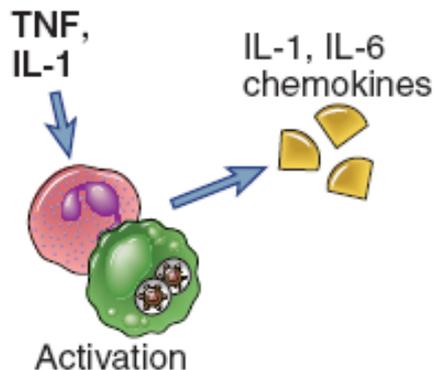


# Akute Entzündung / Chronische Entzündung

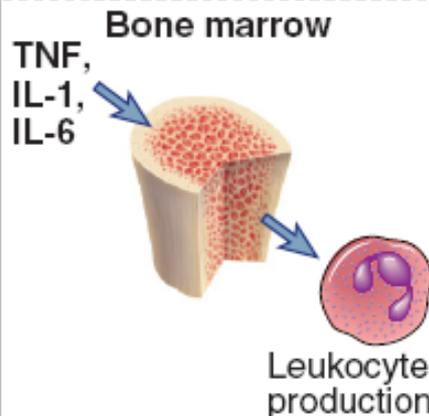
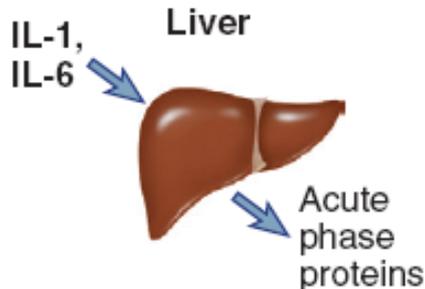
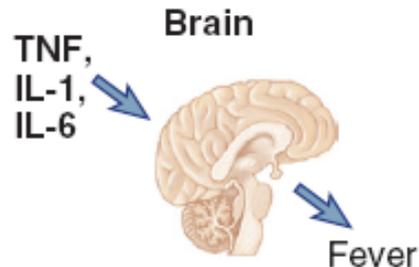
## Local inflammation



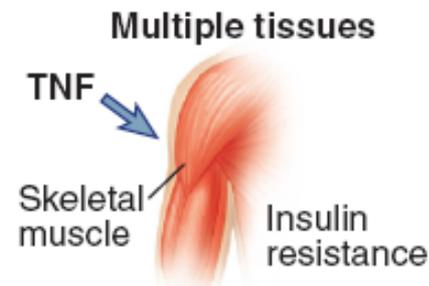
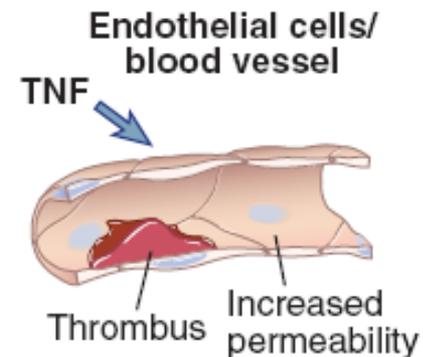
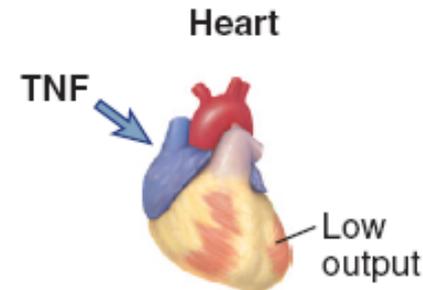
## Leukocytes



## Systemic protective effects

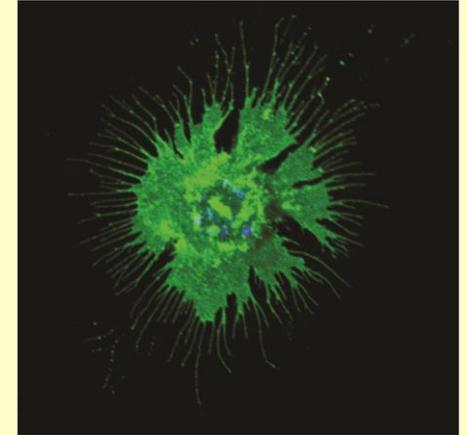
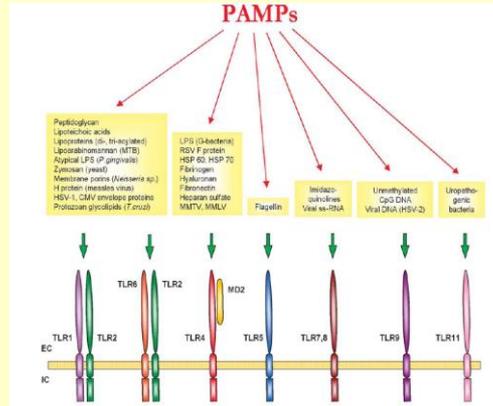
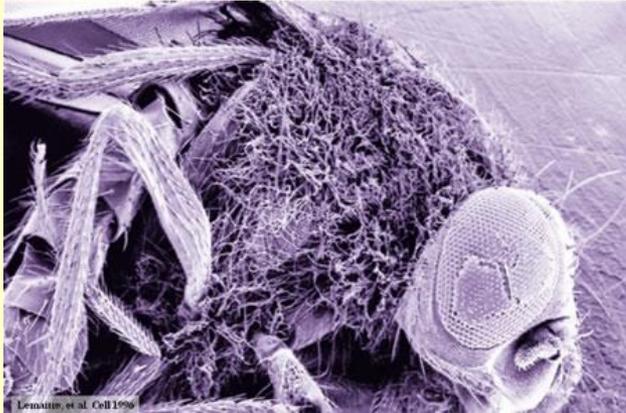


## Systemic pathological effects

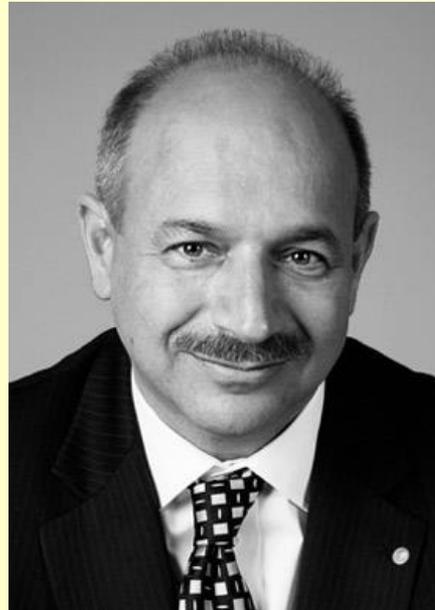


**TNF Inhibitoren,  
Steroide**

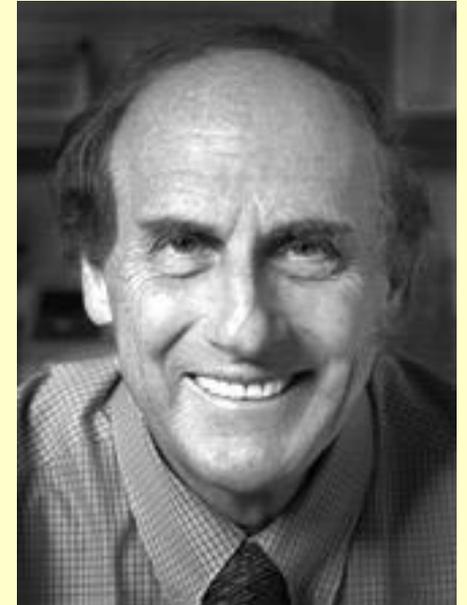
# Die Nobelpreisträgern in Medizin oder Physiologie 2011 für Forschung der Angeborene Immunität



**Jules A. Hoffmann**



**Bruce A. Beutler**



**Ralph M. Steinmann**