

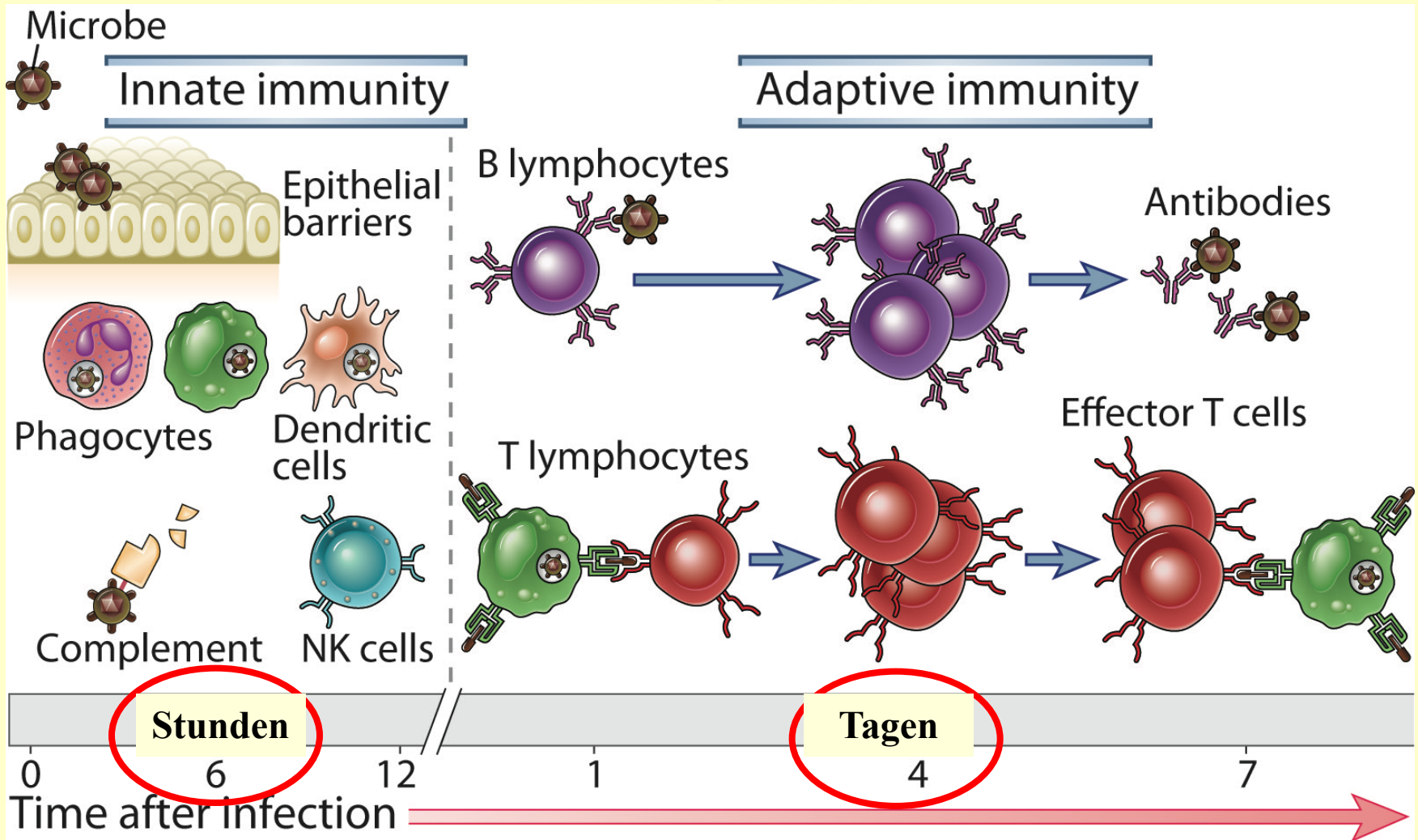


Grundlagen der Immunologie

8. Vorlesung

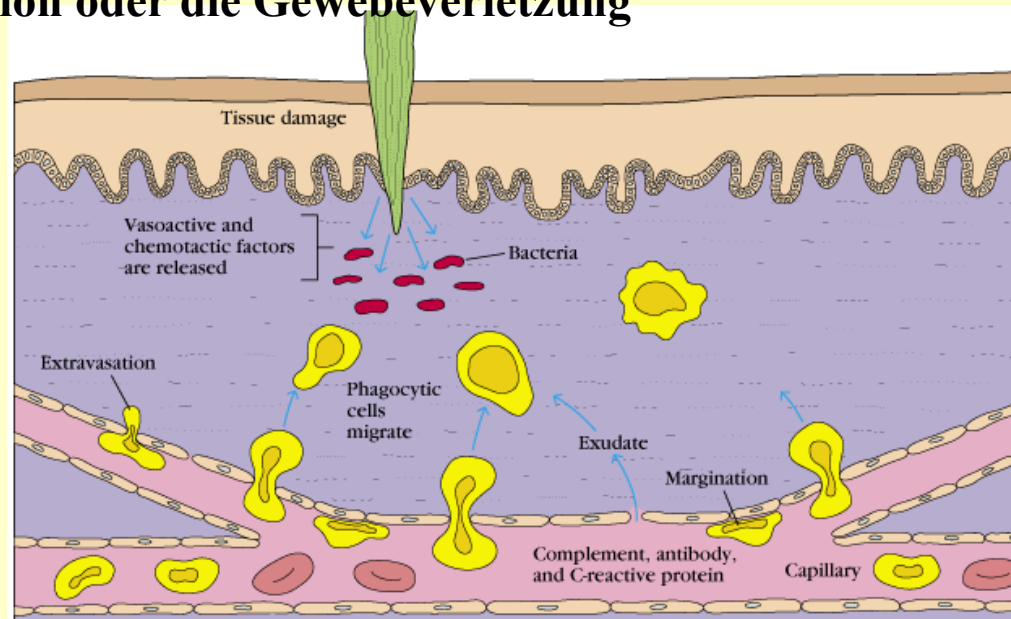
Angeborene Immunität: Entzündung, Leukozyten-Migration

Kinetik der angeborenen und erworbenen Immunität



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 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

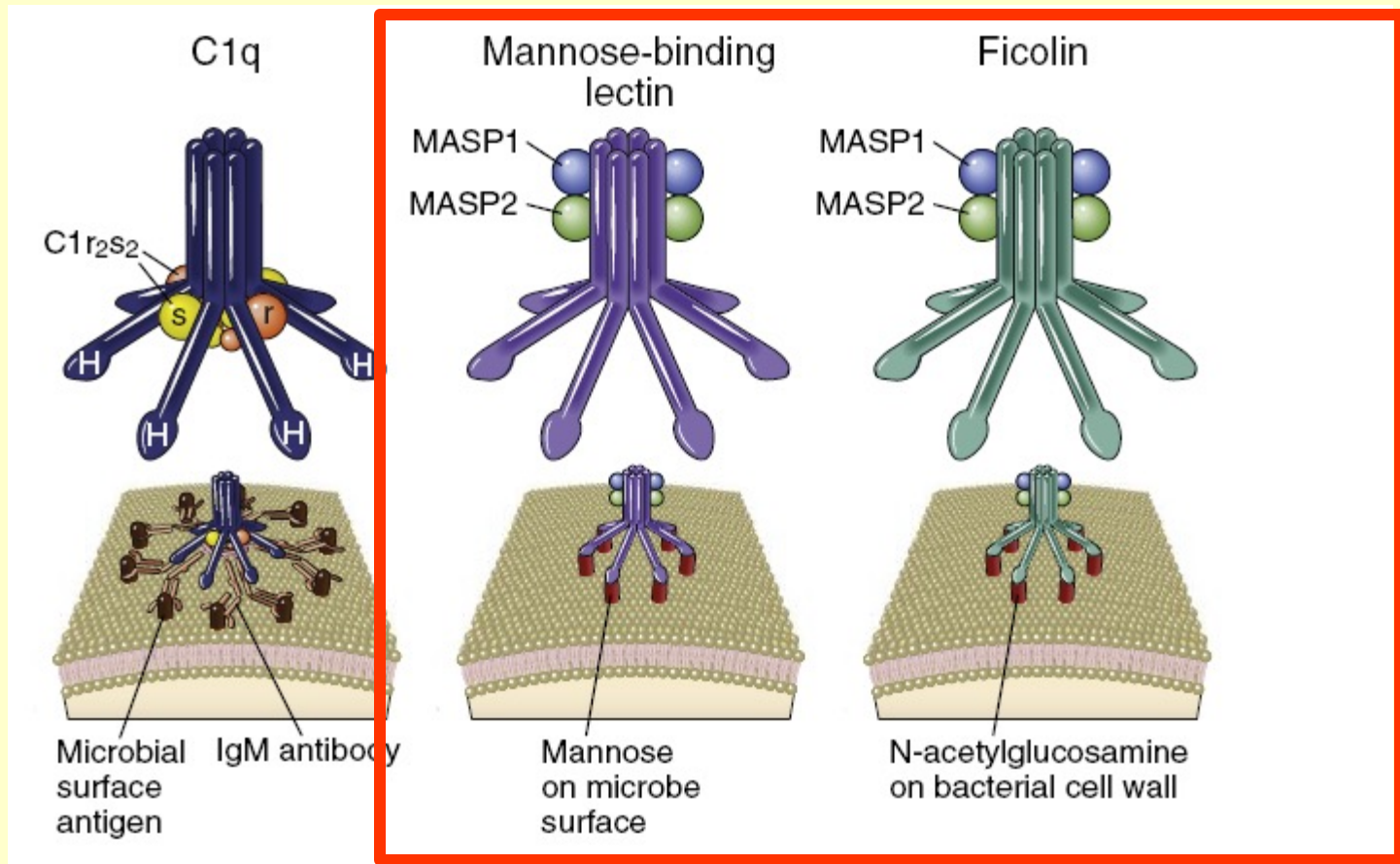
■ Tab. 1.2 Opsonine binden Erregerstrukturen, nicht aber körpereigene Zellen

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.

Lösliche Mustereerkennung-moleküle I



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

**Ficolin:
Fibrinogen-
Domän**

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

Monozyt / DC Differenzierung

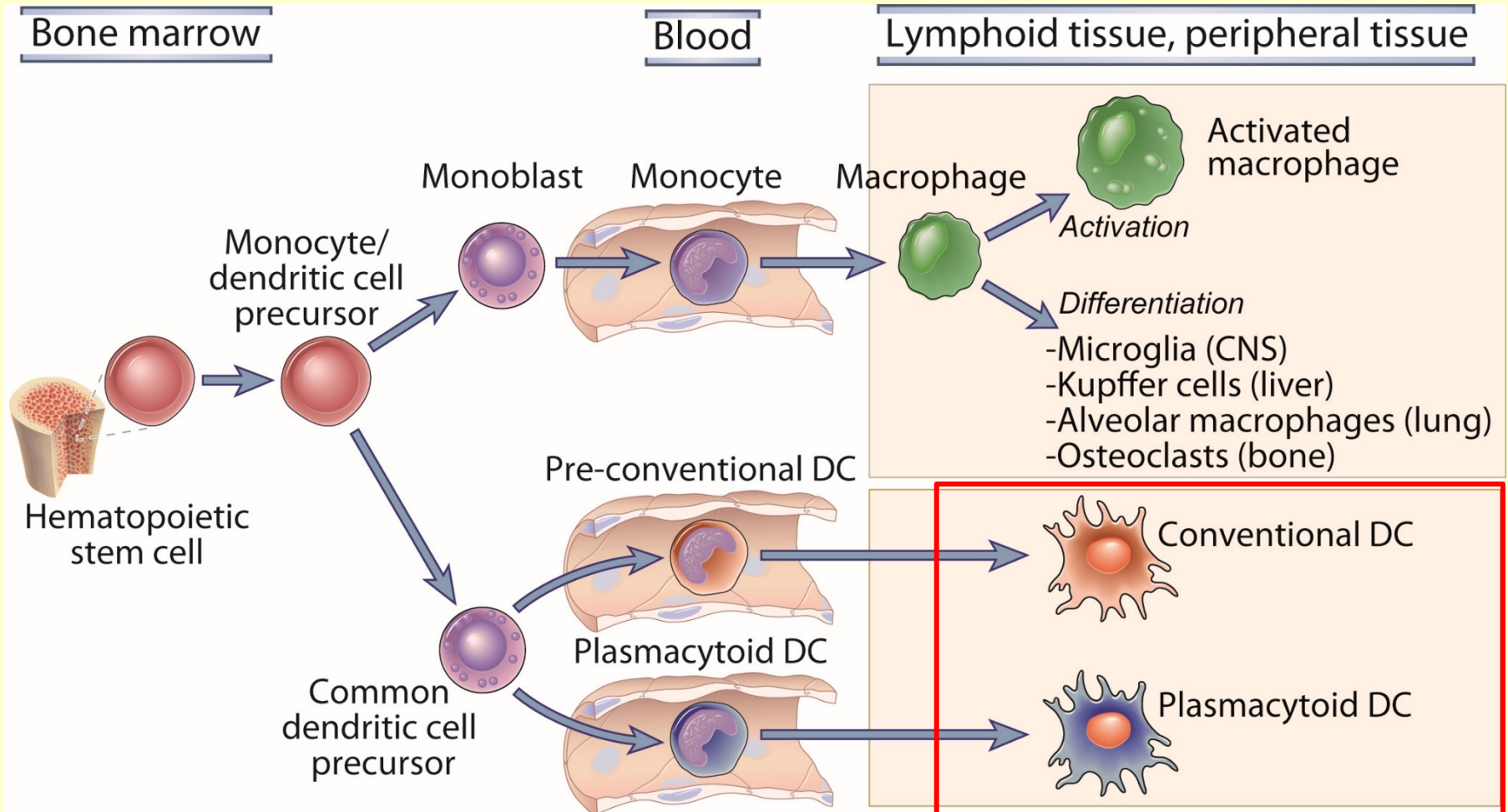
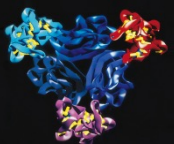
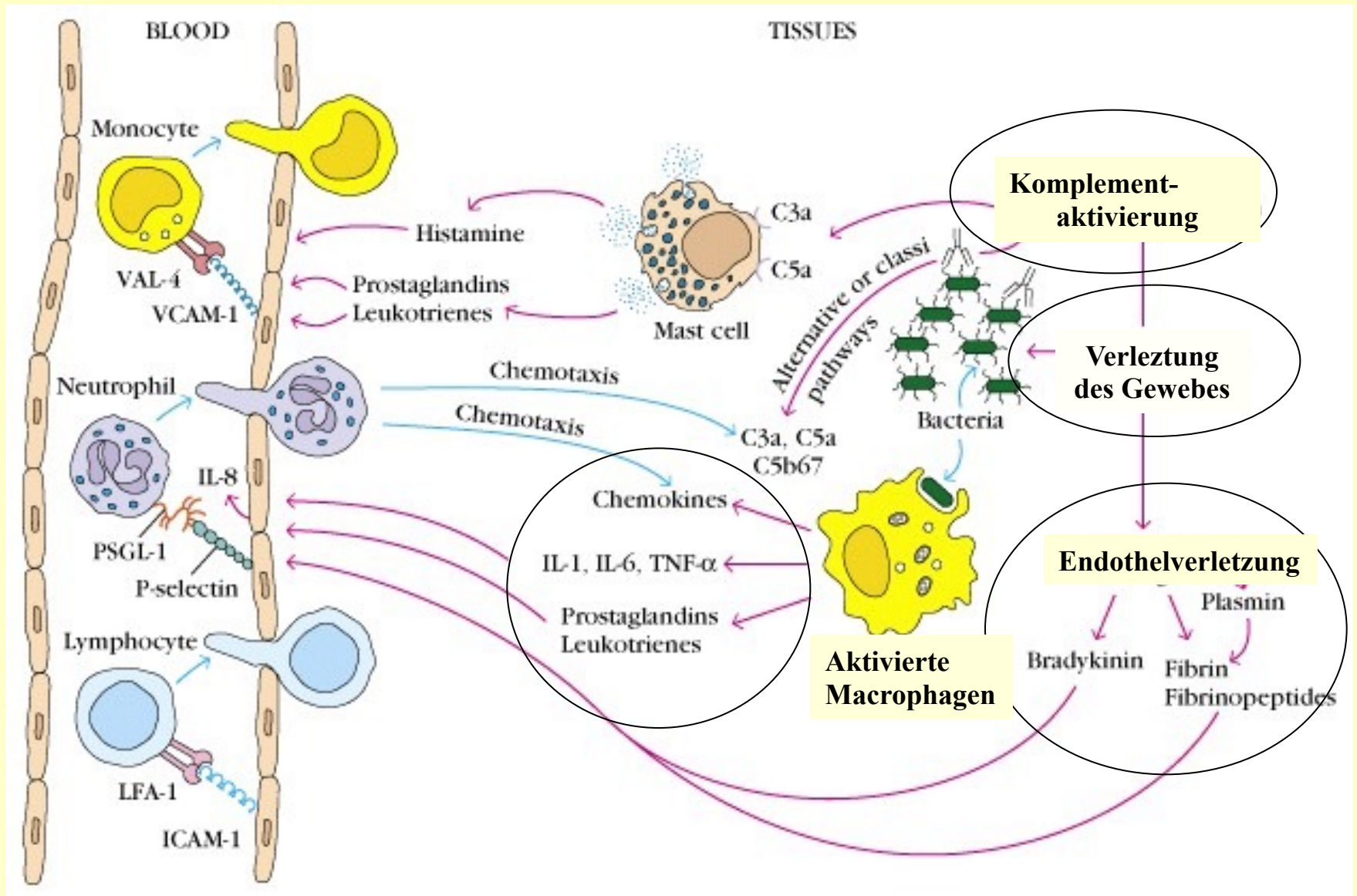
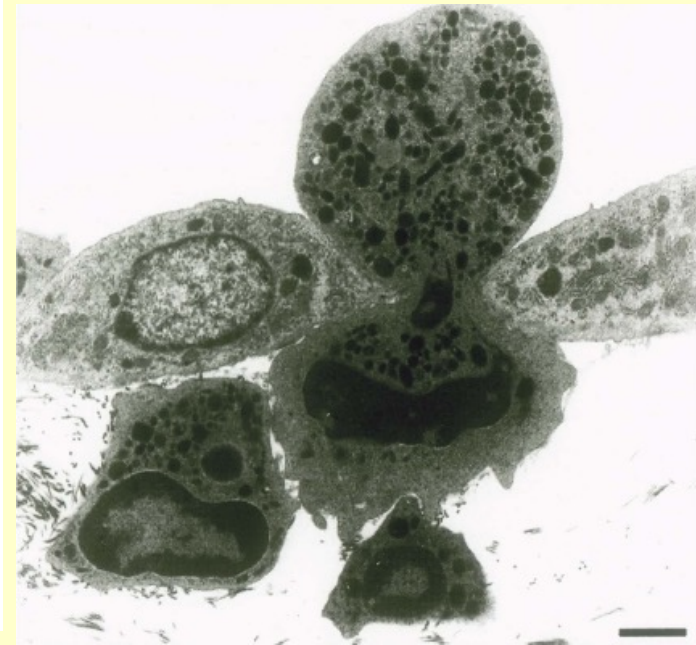
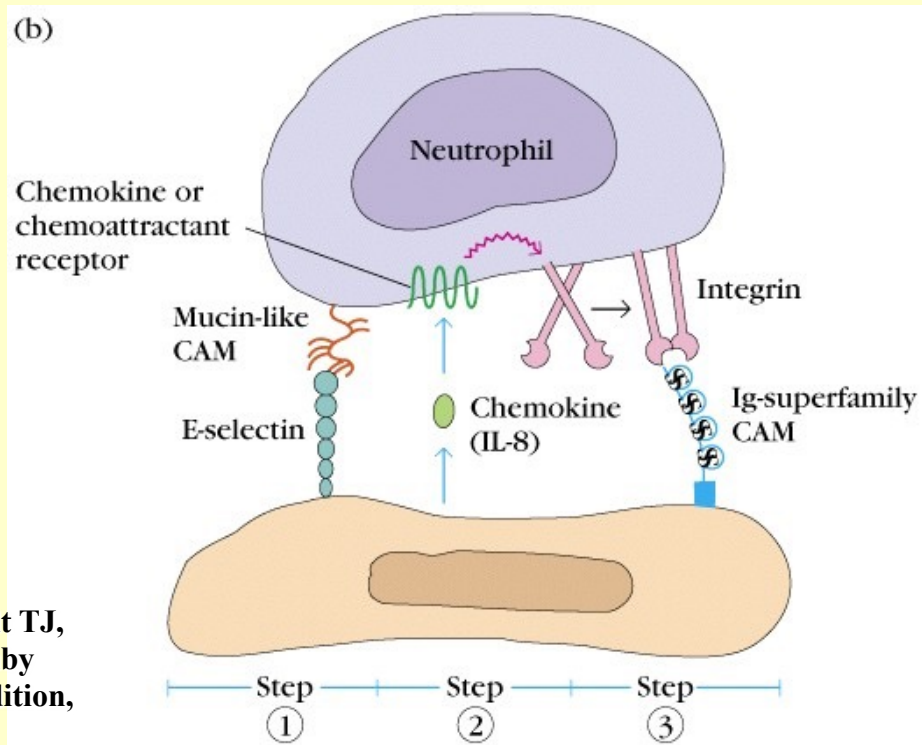
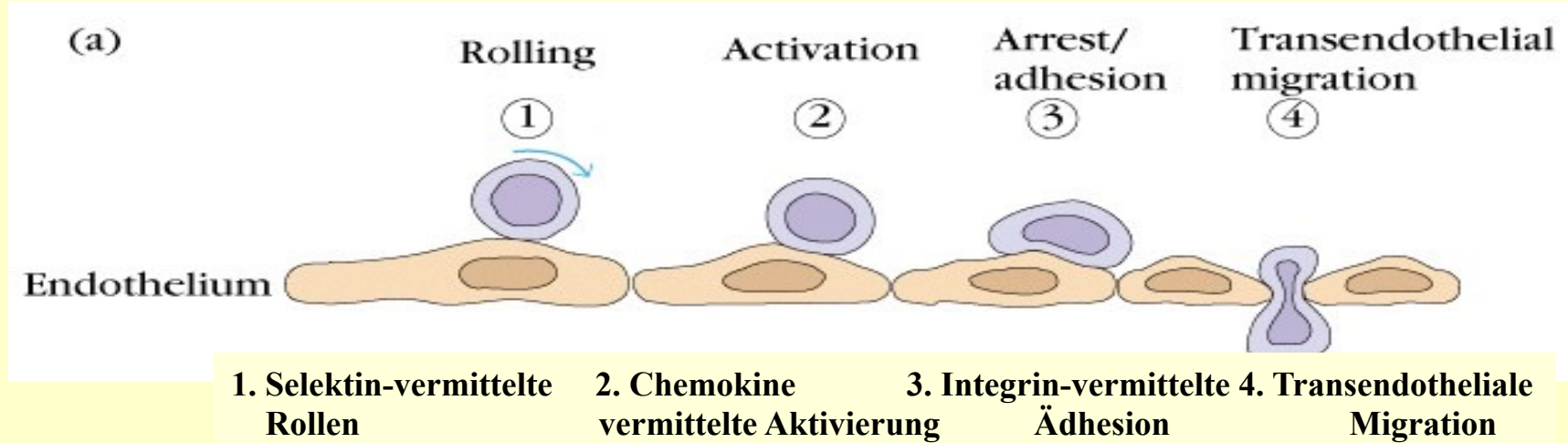


Fig. 2-2

Die Entstehung der Entzündungsreaktion



Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium



3 Stadien der Makrophagenaktivierung

1. Ruhestadium → Phagozyten

2. Aktiviertes Stadium: → APC

→ MHC-II und Adhäsionsmoleküle werden vermehrt exprimiert

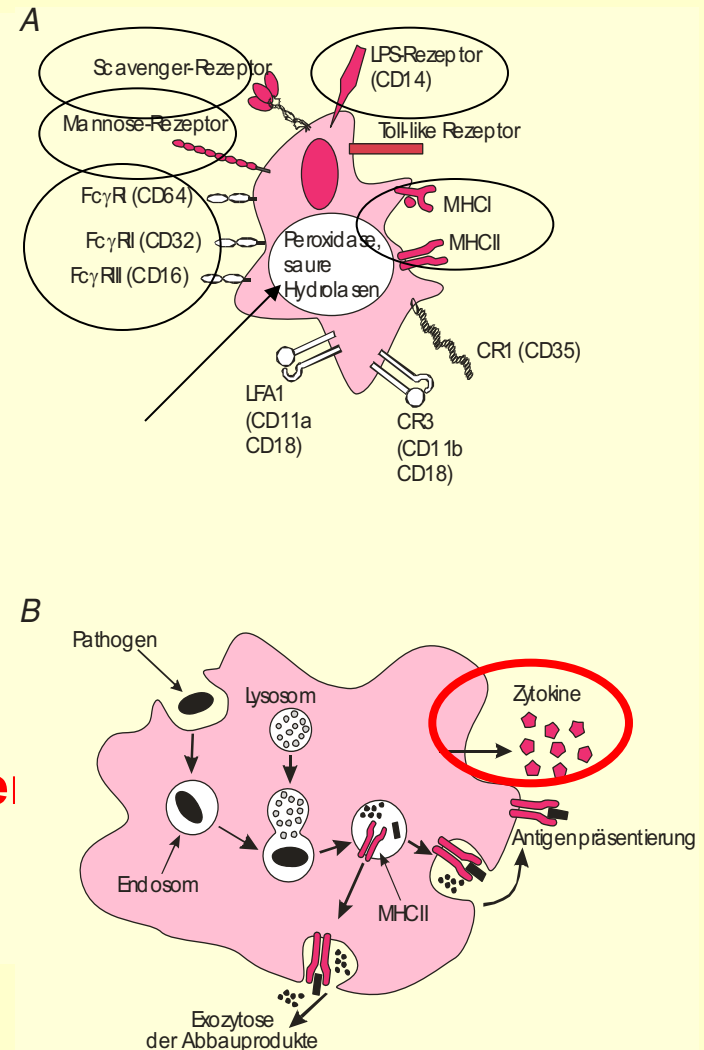
→ erhöht antimikrobielle Aktivität mit Enzymen → Abbau der Antigene

→ **Zytokinherstellung**:

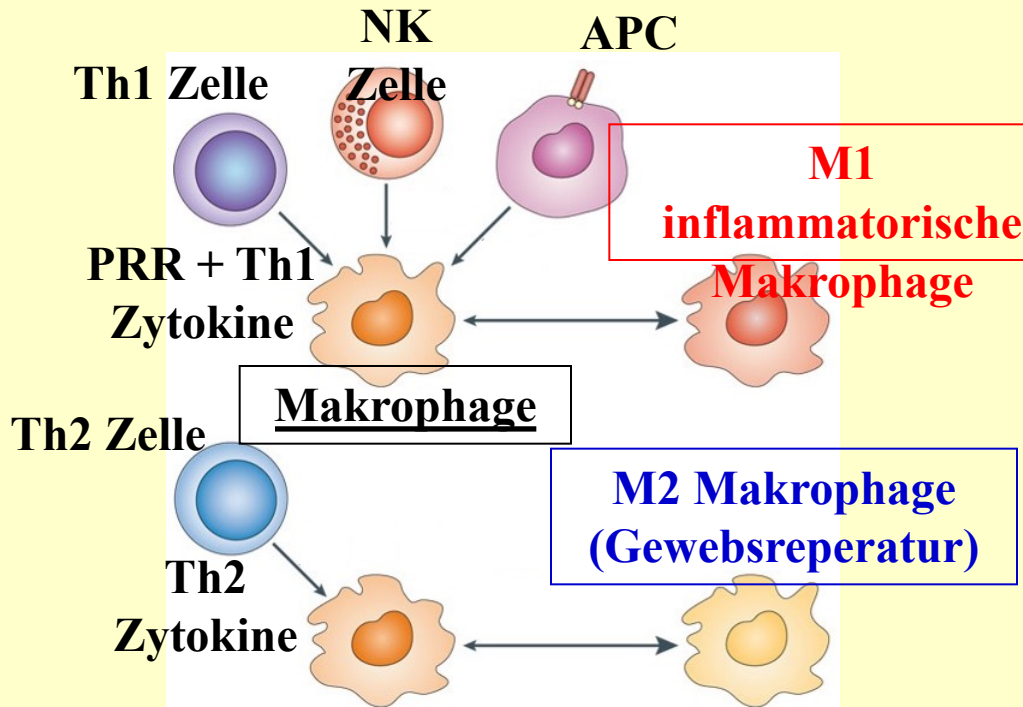
- Entzündungsreaktion

- aktivierung der spezifischen Immunantwort

3. Hyperaktiviert → zytotoxisch gegen Tumorzellen



Aktivierung von Makrophagen

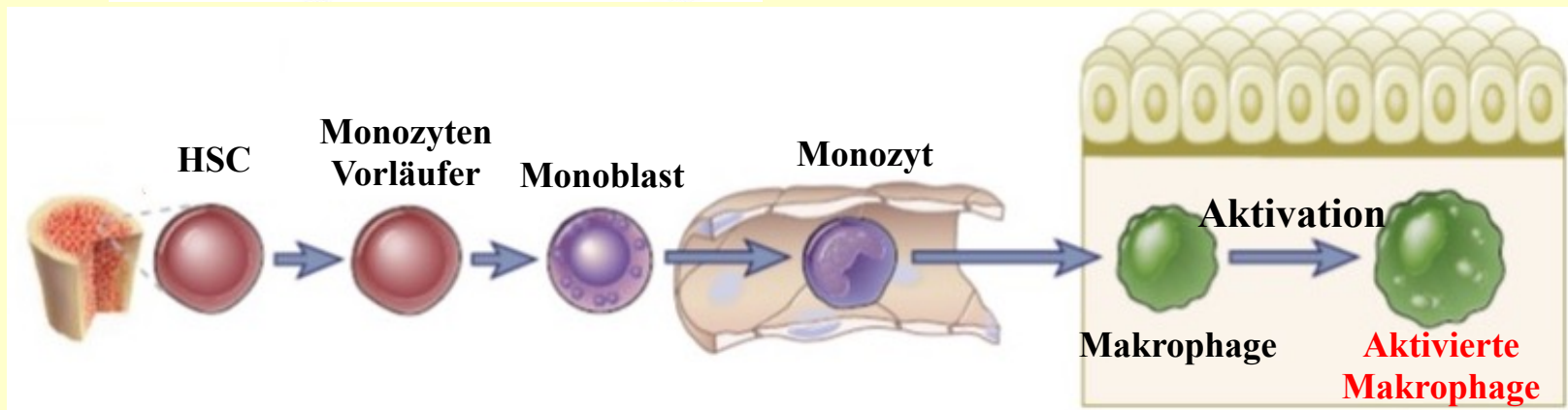


KLASSISCHE AKTIVATION:

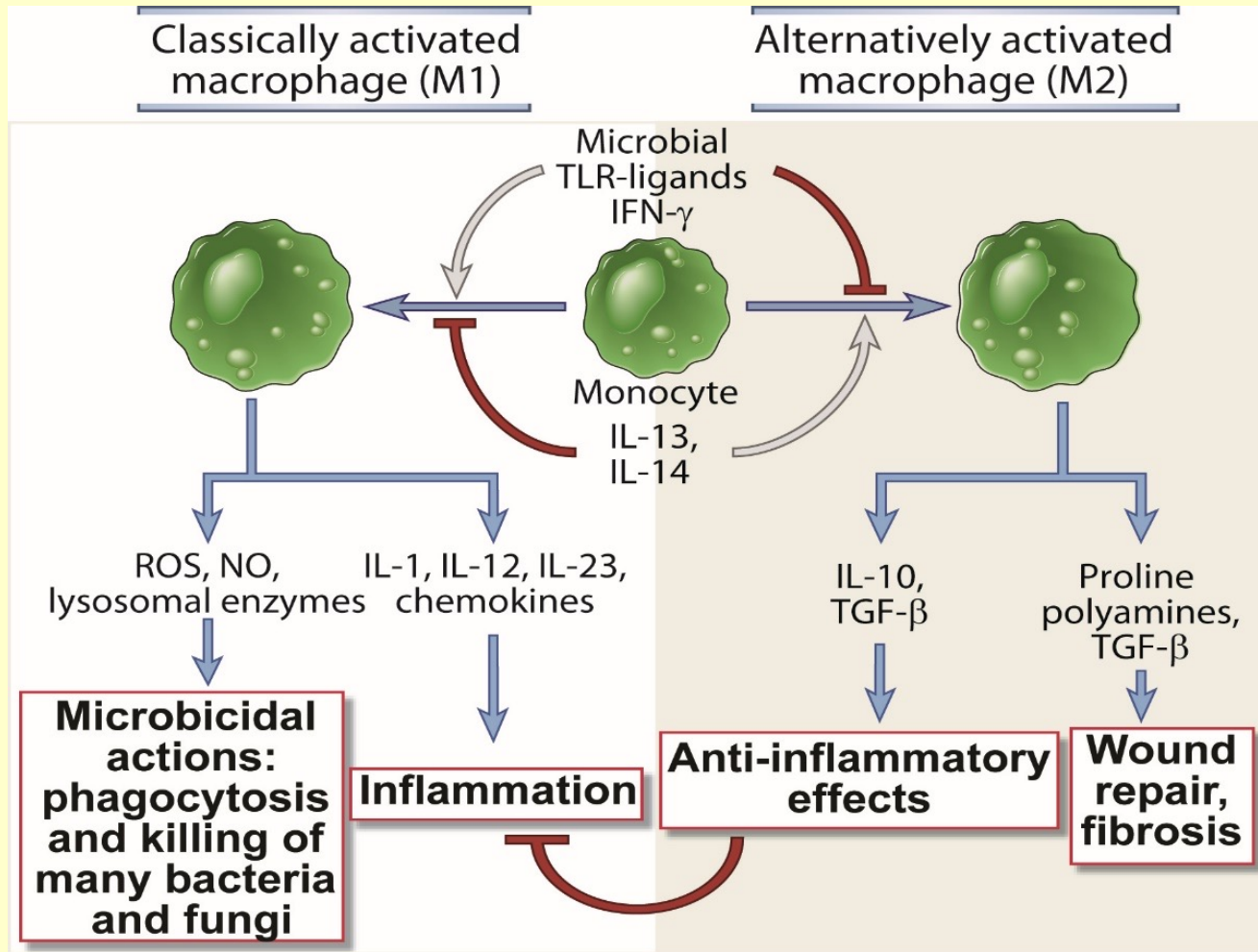
- Produktion inflammatorischer Zytokine (siehe später)
- Produktion von Chemokinen
- Erhöhte Expression von MHC II
- Sie exprimieren Kostimulatorische Moleküle auf ihrer Oberfläche (e.g. CD40, CD80, CD86)

ALTERNATIVE Aktivierungswege:

- M2-Makrophage



Polarisierung von Makrophagen



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

2012, Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik M.J. Immunobiology, 2001

Zytokine

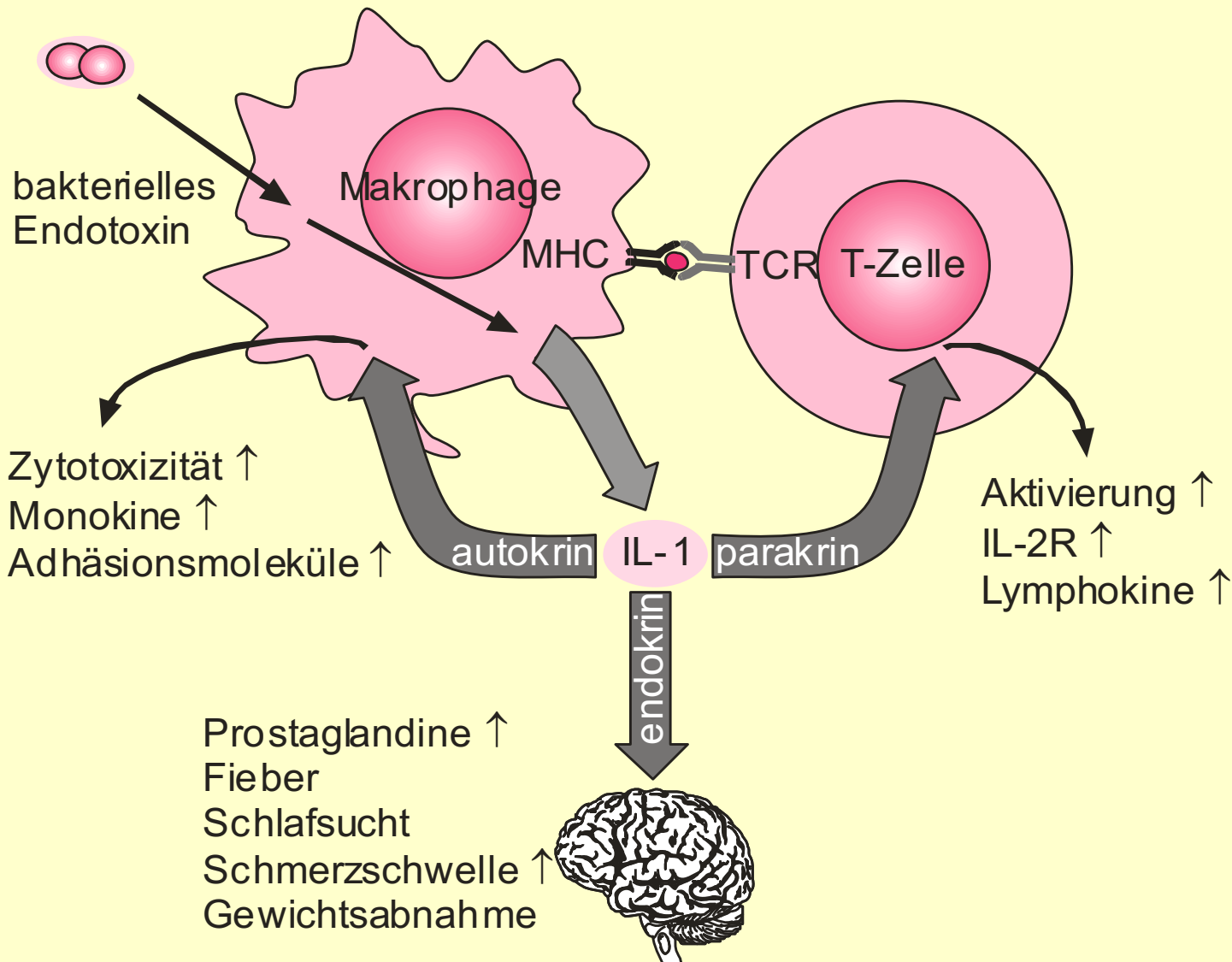
Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- 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

<p>I. Regulierungsmoleküle der Entzündung = Proinflammatorische Zytokine</p> <p>Chemokine</p>	<p>IL-1α, IL-1β, IL-6, TNFα, TNFβ, IL-17</p> <p>IFNα, IFNβ, (anti-virale Zytokine)</p> <p>CXC-Chemokine CXCL8 (IL-8), CC-Chemokine: CCL2 (MCP-1) CCL3/CCL4 (MIP-1α,β)</p>
<p>II. Regulatoren der Lymphozytenaktivierung und – Differenzierung (Th1 – Th2)</p>	<p>Th1: IL-2, IFNγ, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27</p> <p>Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-21, IL-25</p> <p>IL-7</p>
<p>III. Regulatoren der Hämatopoiesis</p>	<p>SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7</p>
<p>IV. Immunregulierende Zytokine</p>	<p>IL-10 und TGFβ</p>

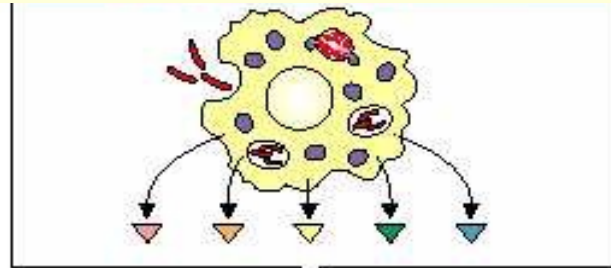
Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



M1 produzieren entzündliche Zytokine

Figure 8.10

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



IL-1

IL-8

TNF- α

IL-6

IL-12

Lokale Wirkungen

Aktiviert vaskuläre Endothelzellen und Effektor-Lymphozyten

Chemotaktisch für Leukozyten, aktiviert Effektorzellen

Aktiviert vaskuläre Endothelzellen und erhöht vaskuläre Permeabilität

Lymphozyten-Aktivierung, erhöhte Antikörper-Produktion

Aktiviert NK-Zellen, induziert die Differenzierung der T-Helfer-Zellen in Th1-Richtung

Systemische Wirkungen

Fieber, IL-6-Produktion

GM-CSF
Komplement-Proteine
INF α

Fieber, septischer Schock

Fieber, induziert Akutphase-Protein-Produktion

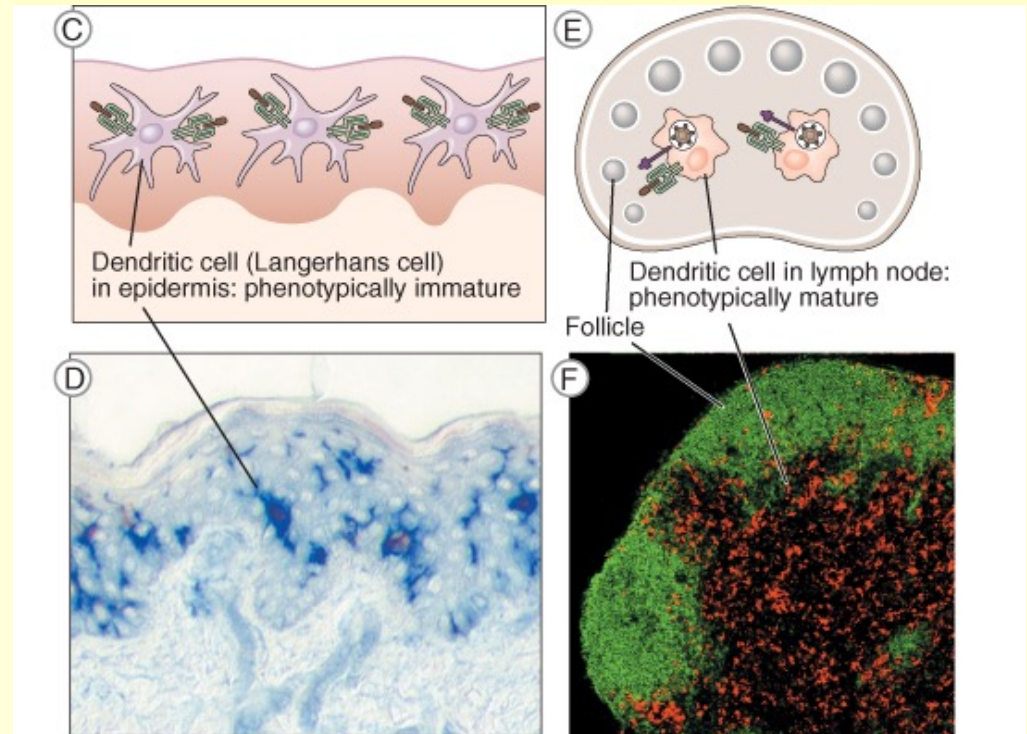
Dendritische Zellen - DC

Rolle:

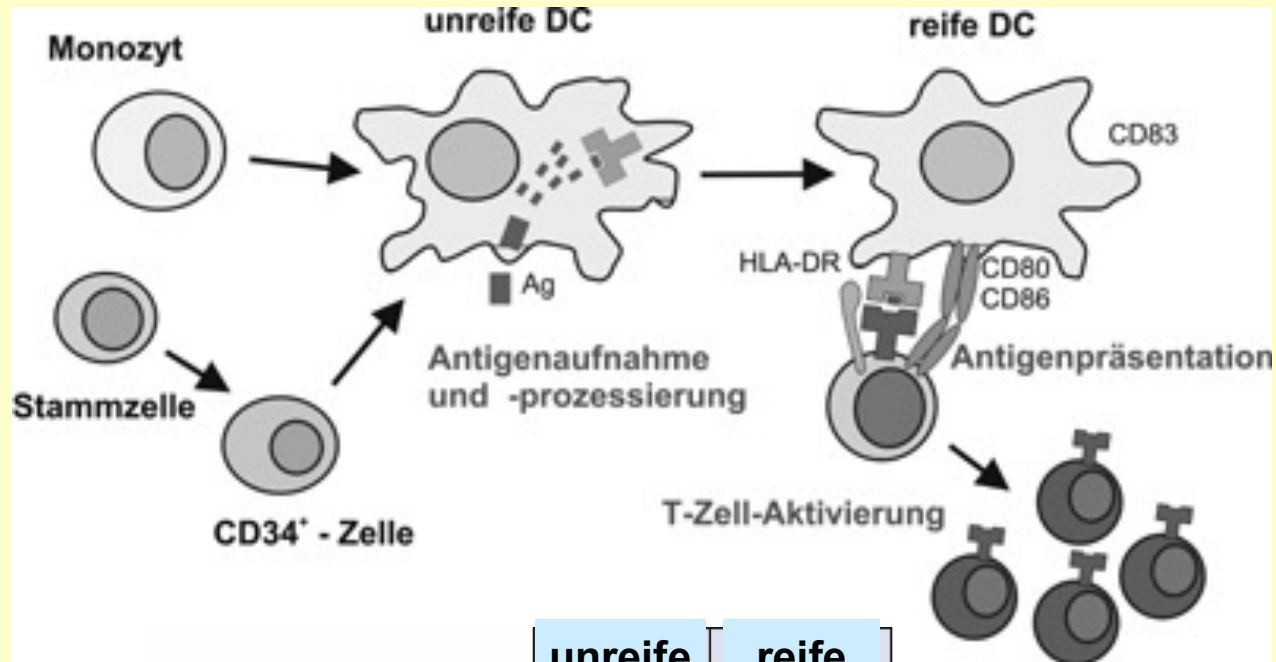
- Transport von Antigenen
- Migration
- Aktivierung von naiven T-Zellen
- Reifung: MHC-II und B7 werden vermehrt exprimiert

-Typen:

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



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**

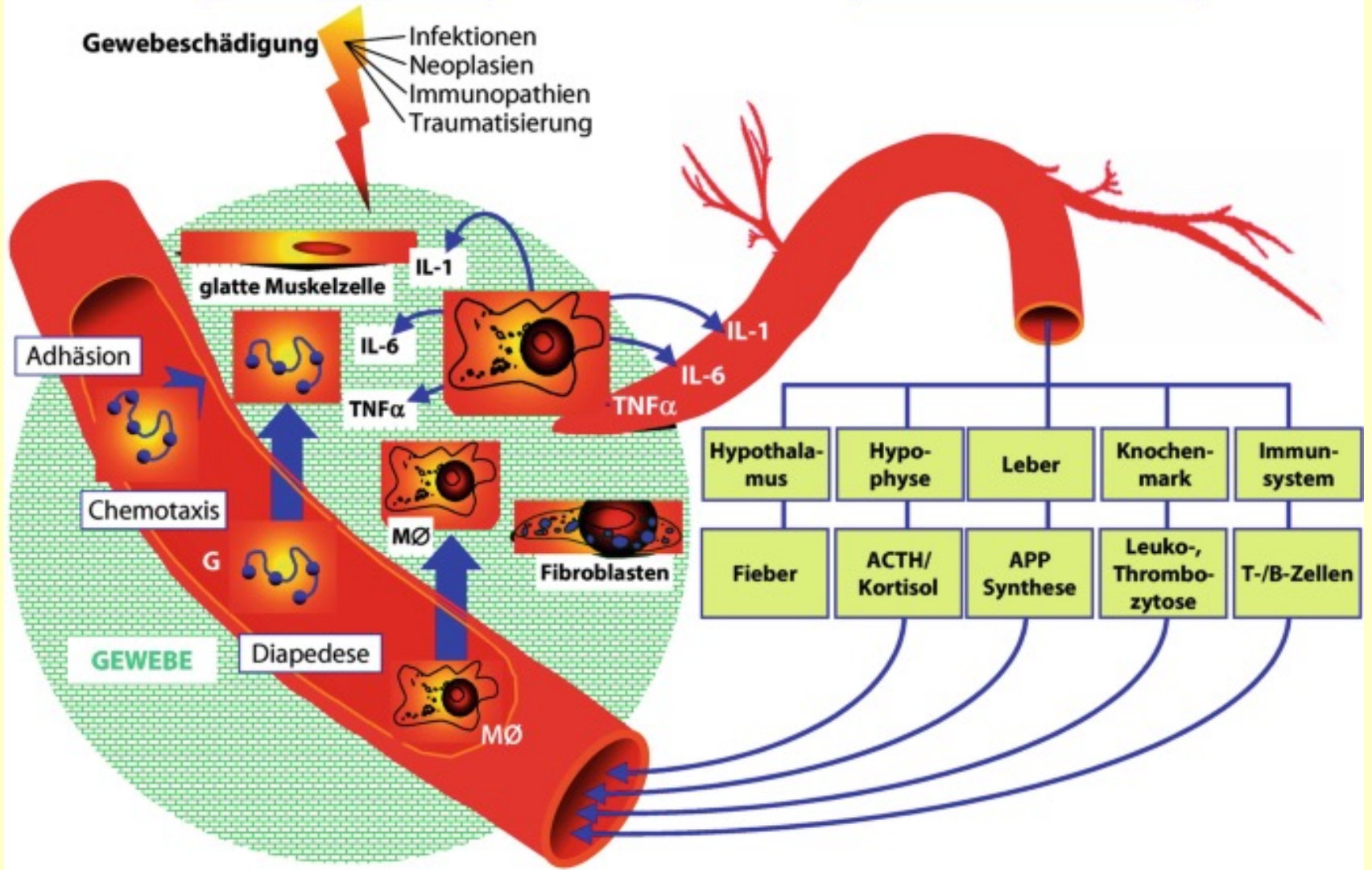
Lokale Reaktion



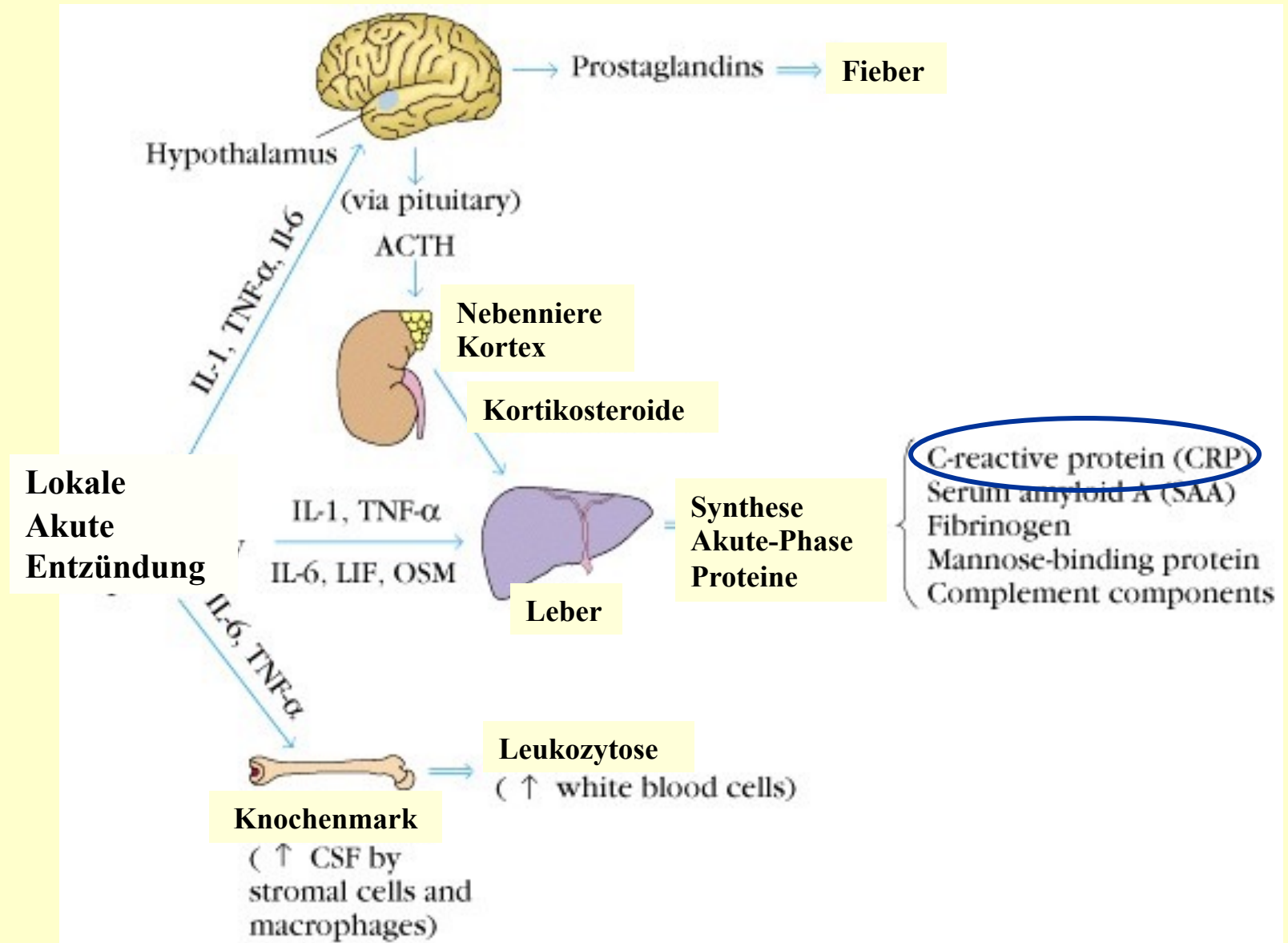
Systemische Reaktion

Gewebeschädigung

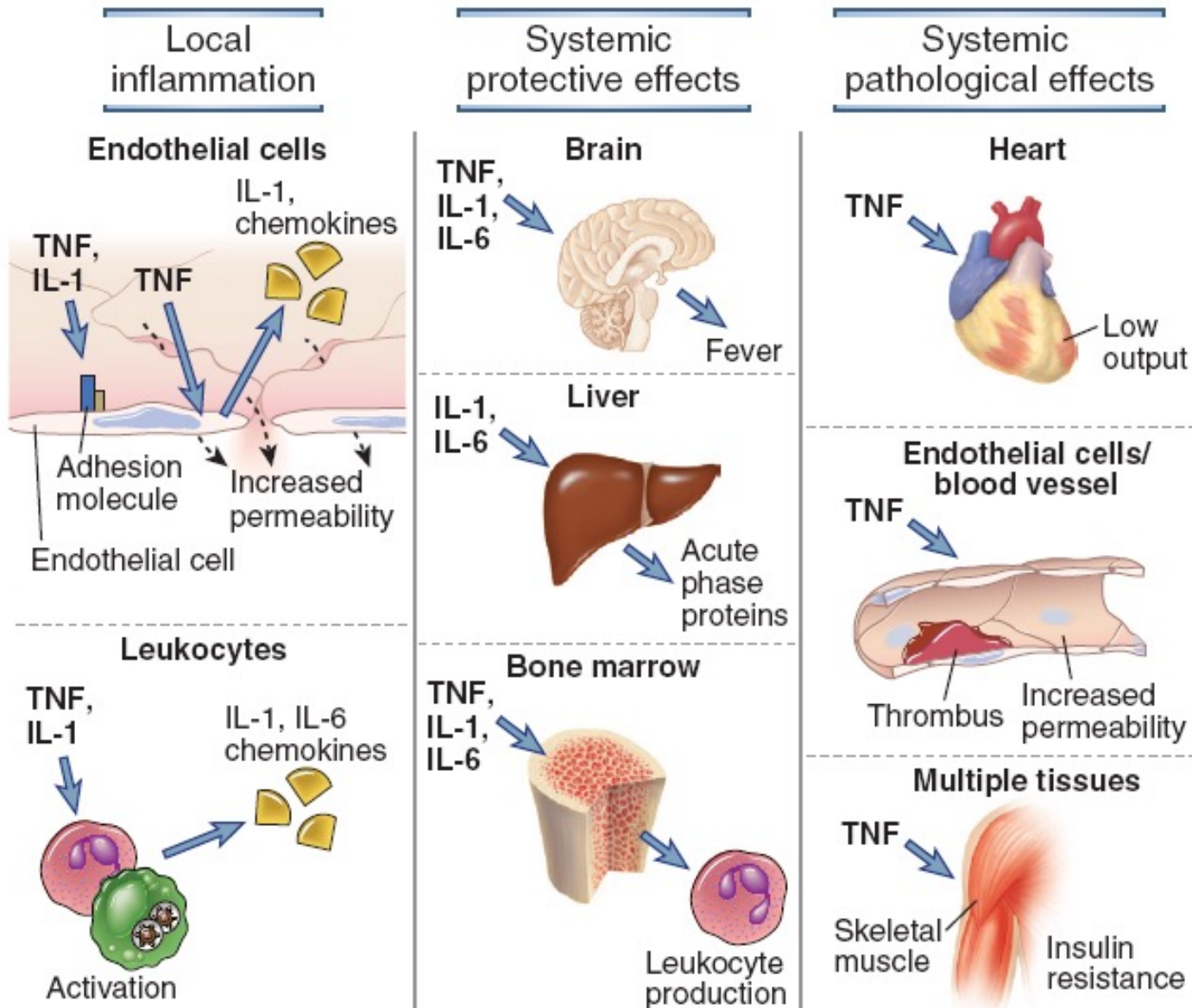
- Infektionen
- Neoplasien
- Immunopathien
- Traumatisierung



Systemische Entzündung

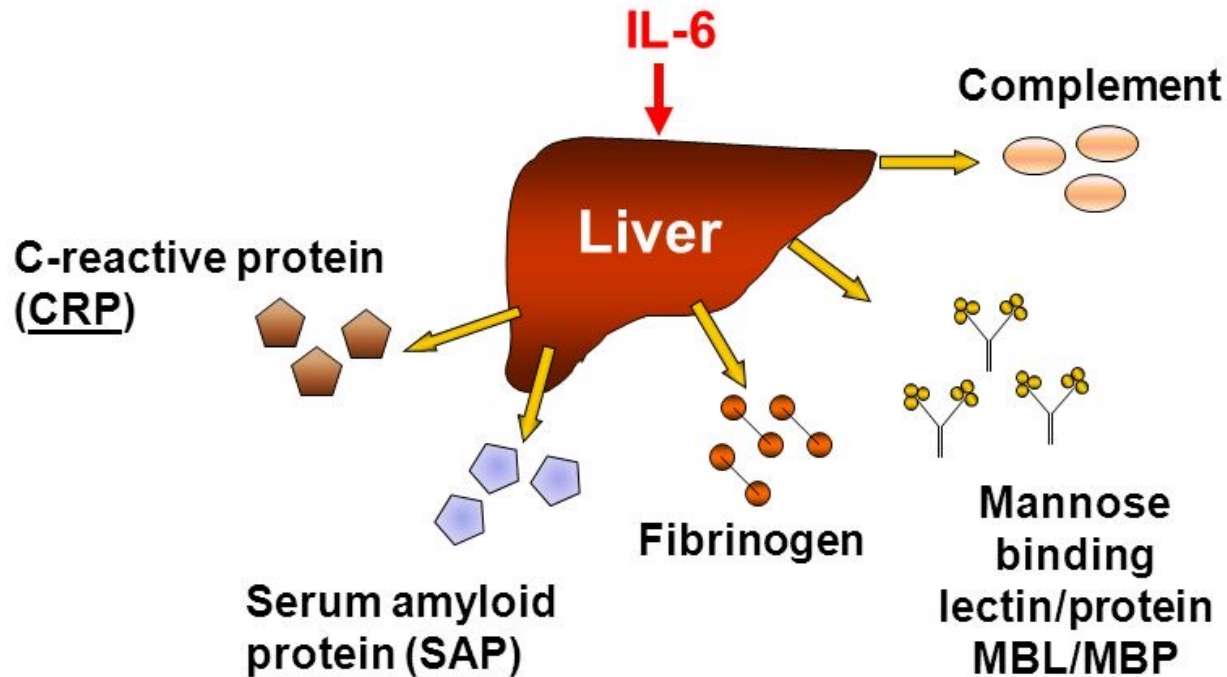


Lokale Entzündung → Systemische Entzündung



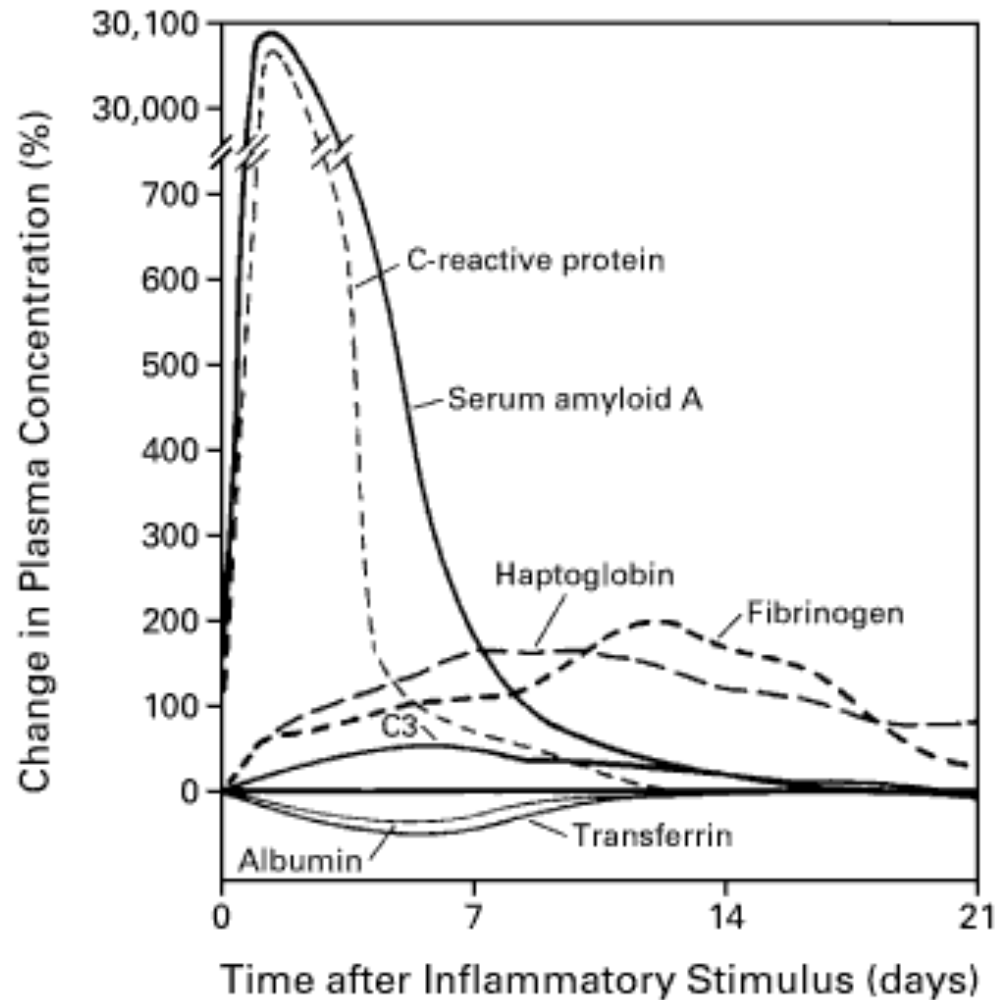
**TNF Inhibitoren,
Steroide**

Akut-Phasenreaktion

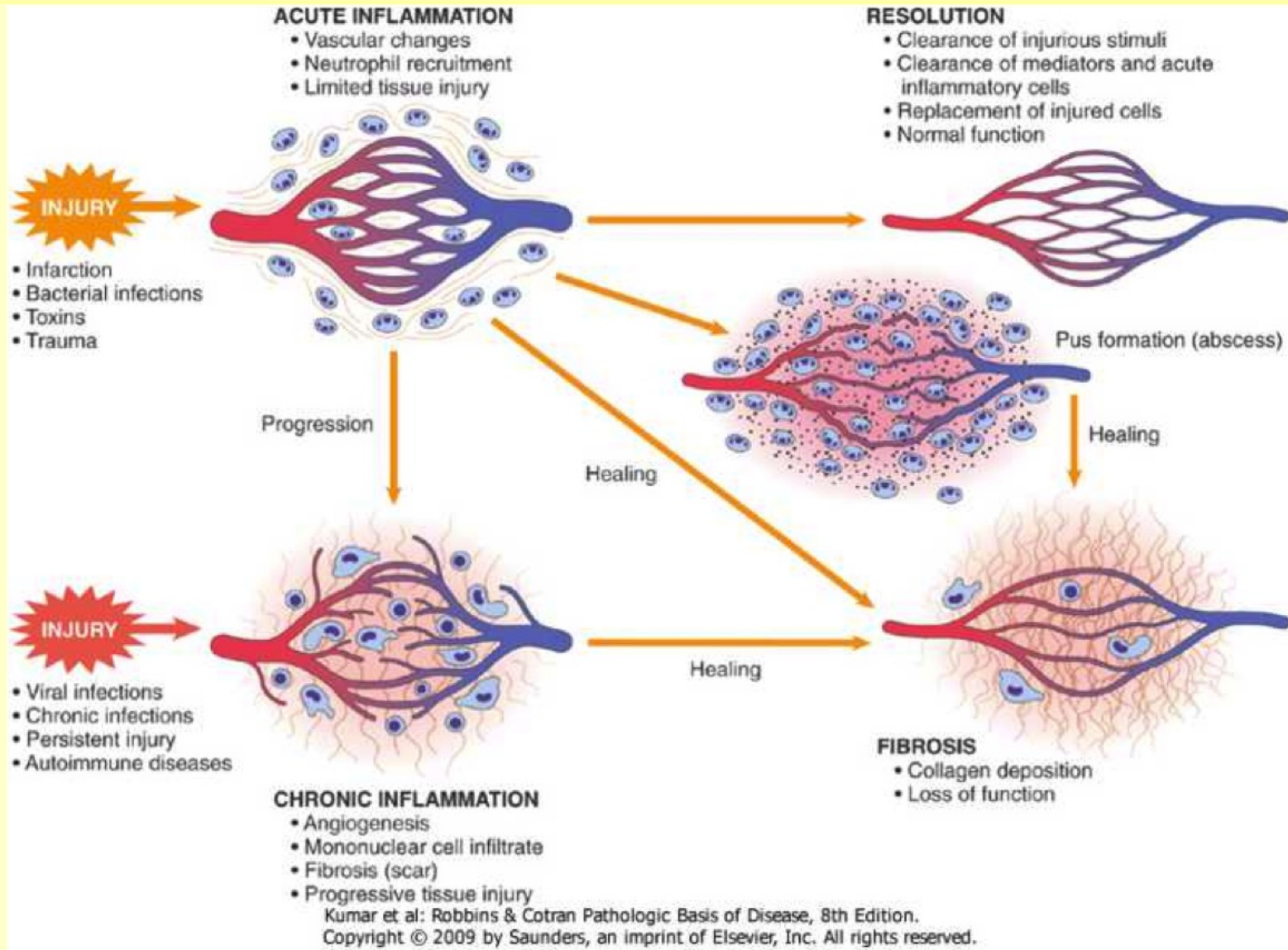


UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS

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