



IMMUNOLÓGIAI ÉS  
BIOTECHNOLÓGIAI  
INTÉZET



# Grundlagen der Immunologie

## *3.Vorlesung*

Zellen und Funktionen der angeborene Immunität

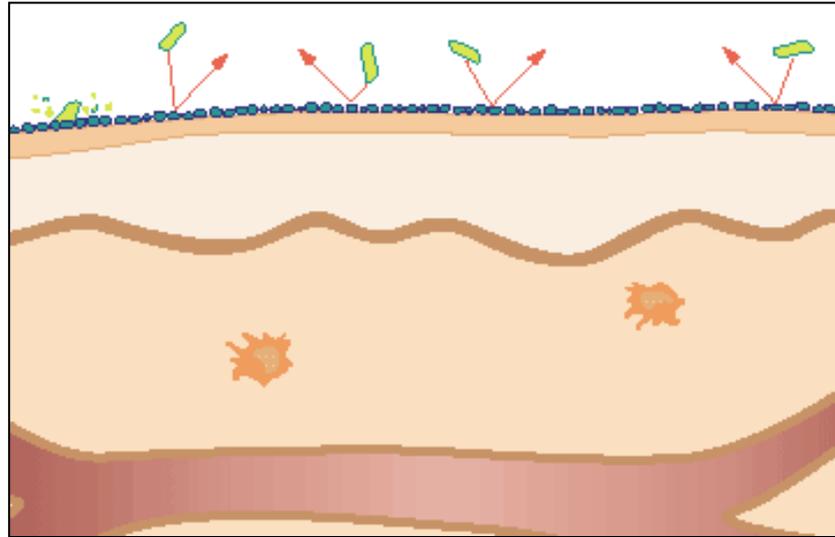
# Die drei Verteidigungslinien des Immunsystems:

1. Anatomische Sperren -
2. Angeborene Immunität - Entzündliche Antwort
3. Erworbene Immunität - Spezifische Immunantwort

## Die Erkennung des Eigenen und Fremden :

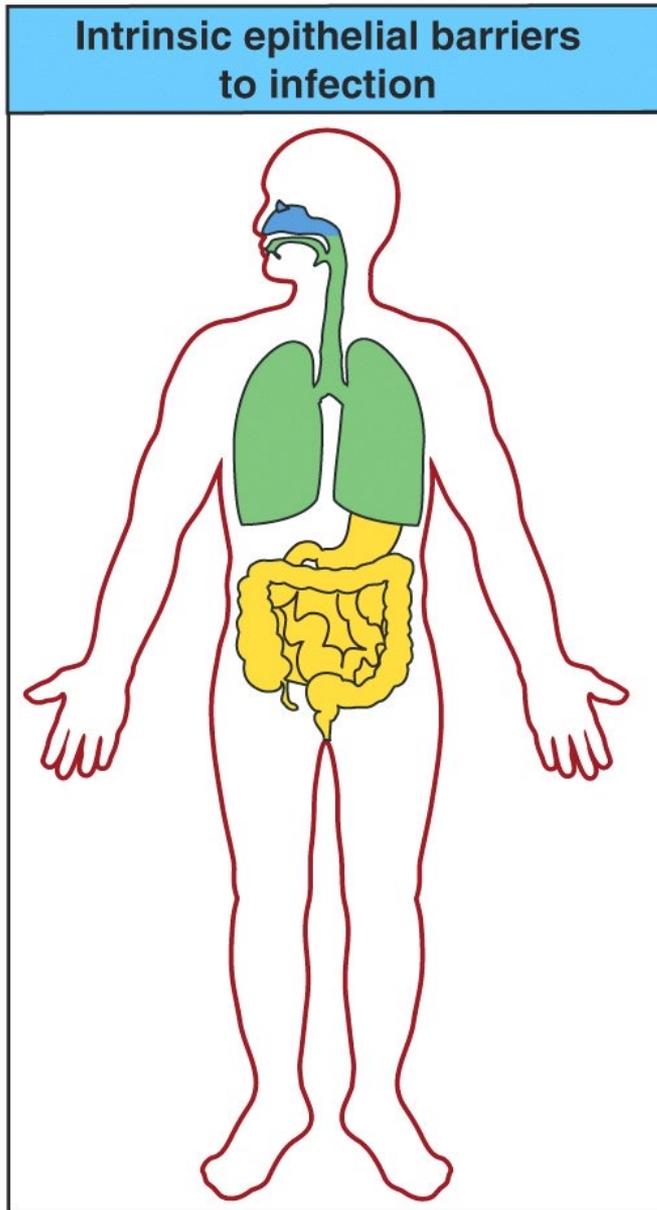
„Das Leben ist ein ständiger Krieg. Unser Körper ist zu jeder Zeit Heeren von Eindringlingen ausgesetzt, die ihn überfallen und für ihre Zwecke missbrauchen, oft sogar umbringen wollen. Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten liegen stets auf der Lauer. Zum Glück haben wir eine starke Armee, die uns verteidigt: das Immunsystem mit seinen drei Verteidigungslinien.“

# 1. Anatomische und physiologische Barriere



1. **Mechanischer Schutz:** gesunde, intakte Haut und Schleimhaut
2. **Leicht saures Milieu**
3. **Normale Mikroorganismenflora:** Besiedelung mit harmlosen Bakterien und Pilzen, die andere Erreger verdrängen.
4. **Enzyme** können Bakterien töten, wie das Lysozym (Speichel, Schweiß, Tränen) Defensine (Haut, Darm), Cryptidine (Darm).
5. **Cilien** – (**Wimperhärchen**) befreien die Atemwege von eingeatmeten Partikeln.

# Natürliche epitheliale Barrieren



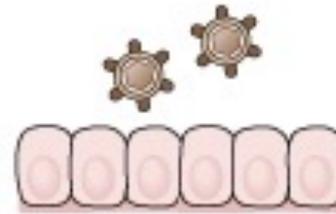
	Haut	Magen	Lunge	Augen/Nase
Mechanical	Tight junctions halten die Epithelien fest zusammen			
	Bewegung von Luft / Flüssigkeit		Bewegung von Zilien	
Chemical	Fettsäuren	Low pH Enzymes (pepsin)		Speichel-Enzyme Lysozyme
	Antibacterial peptides			
	Normal flora			
Microbiological	Normal flora			

**Alle diese Komponenten wirken gegen die schädigenden Einflüsse der Umwelt zum Schutz des Körperinneren**

# Rolle der epithelialen Barrieren: Prävention der mikrobiellen Kolonisation

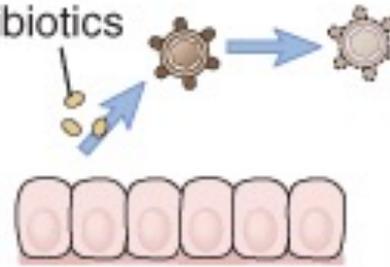
Physikalische Grenze

- Tight junctions, pH-Wert
- Normale Mikroorganismenflora



Mikrobizide Peptide und Enzyme

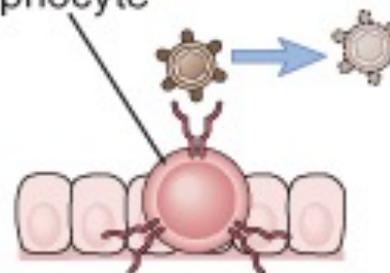
Peptide antibiotics



Defensive Fettsäuren

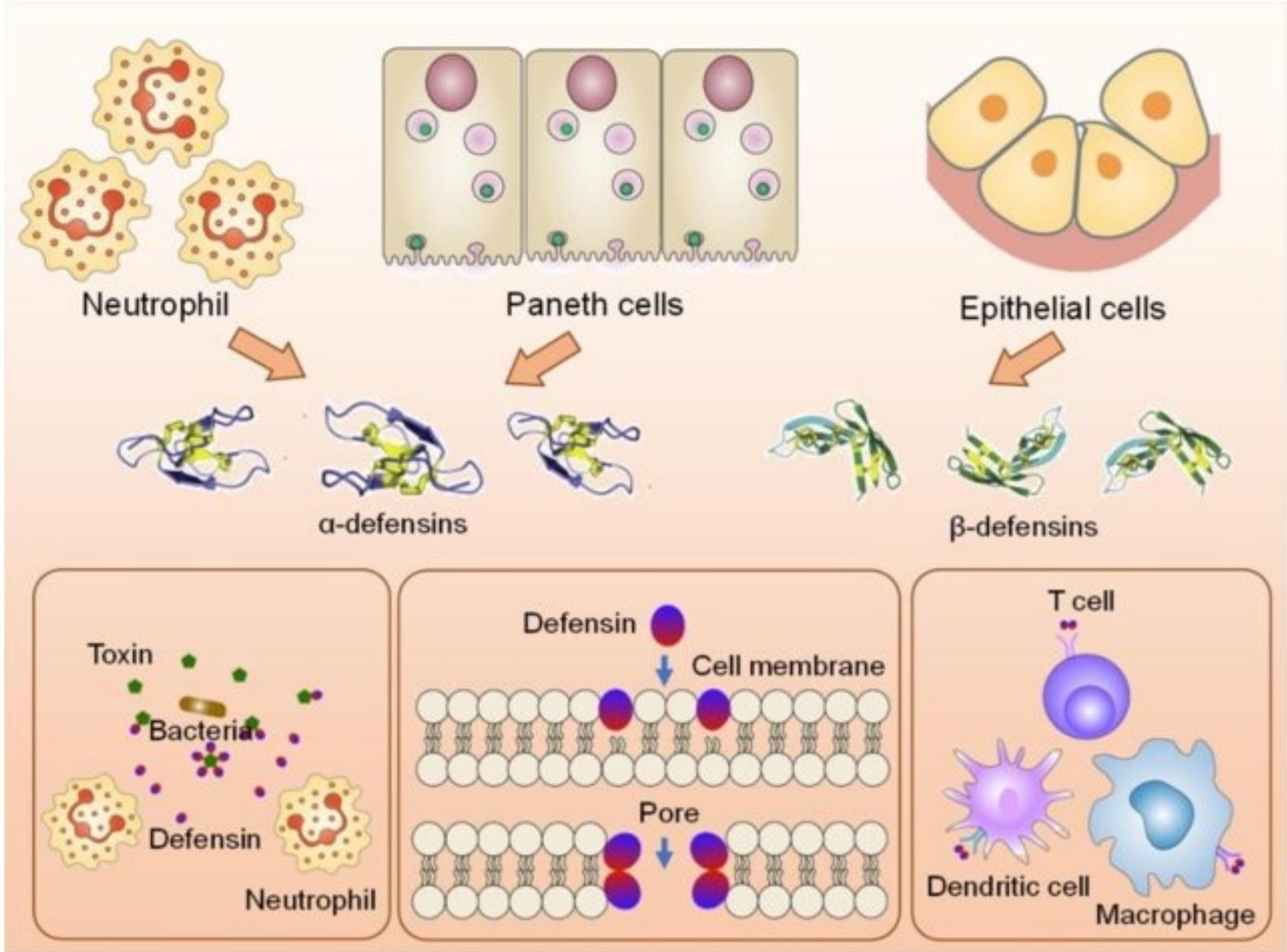
Intraepitheliale Lymphozyten zerstören Mikroben und infizierte Zellen

Intraepithelial lymphocyte



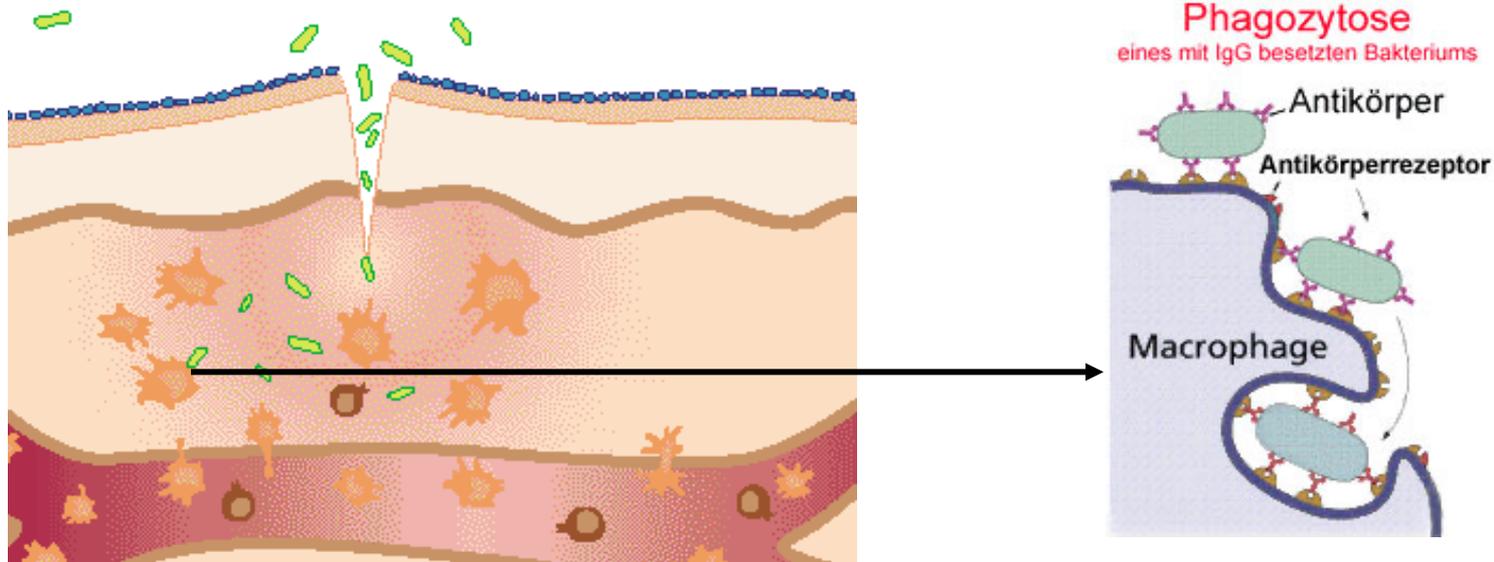
IEL: T-Zellen, B1-Zellen

# Mikrobizide Peptide: Defensine



# 2. Angeborene Immunität

## Fresszellen und Entzündungsreaktion



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

# Lösliche Bestandteile der angeborene Immunität

Plasmaproteine

**Komplementsystem,  
Opsonine**

**Entzündliche Zytokine:** IL-1, IL-6, TNFalpha

**Chemokine:**

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

# Opsonine, opsonisierung

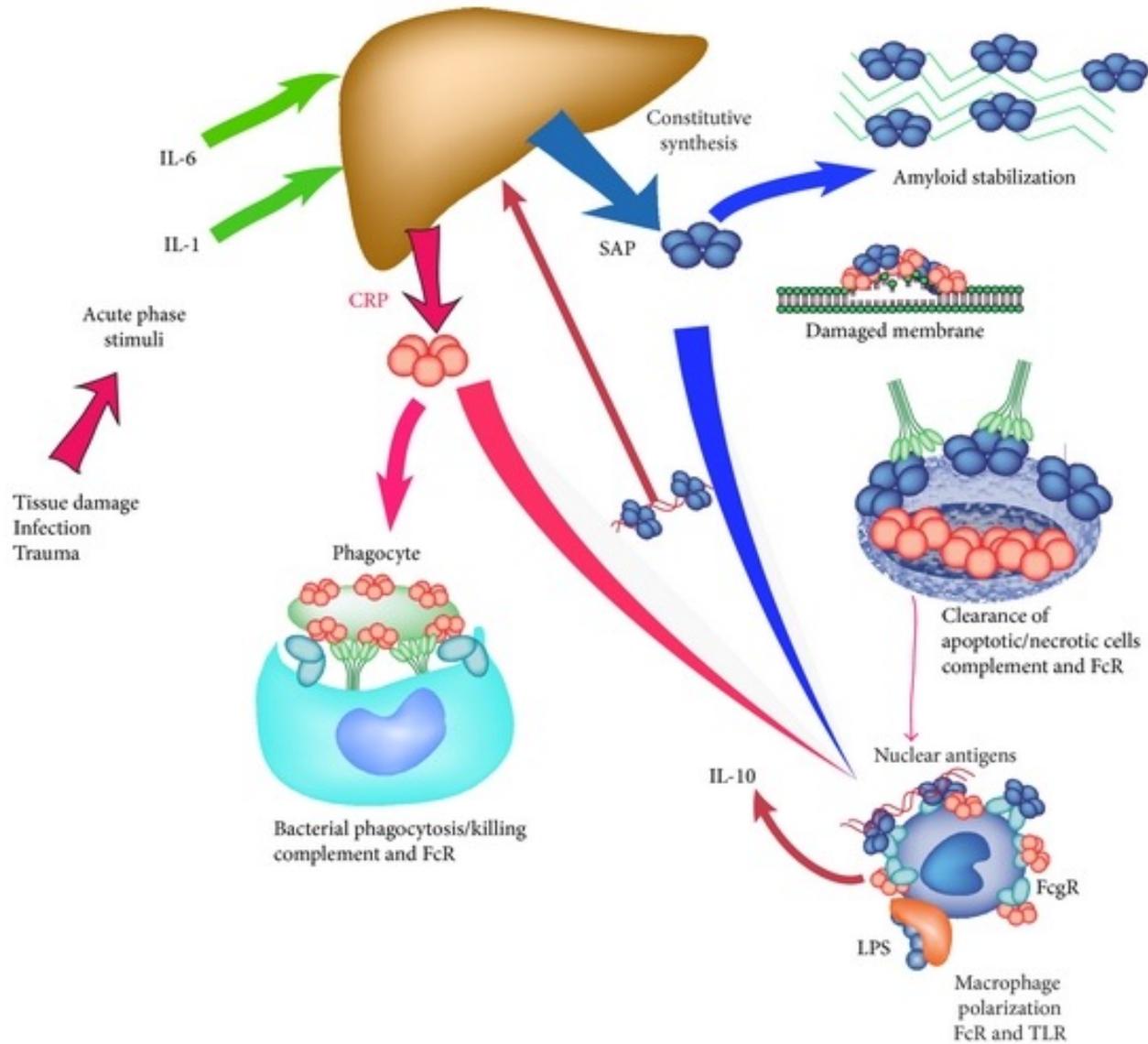
■ Tab. 1.2 Opsonine binden Erregerstrukturen, nicht aber körpereigene Zellen

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

<sup>a</sup>Sie sind häufig Akute-Phase-Proteine

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

# Opsonine, opsonisierung



# Zytokine

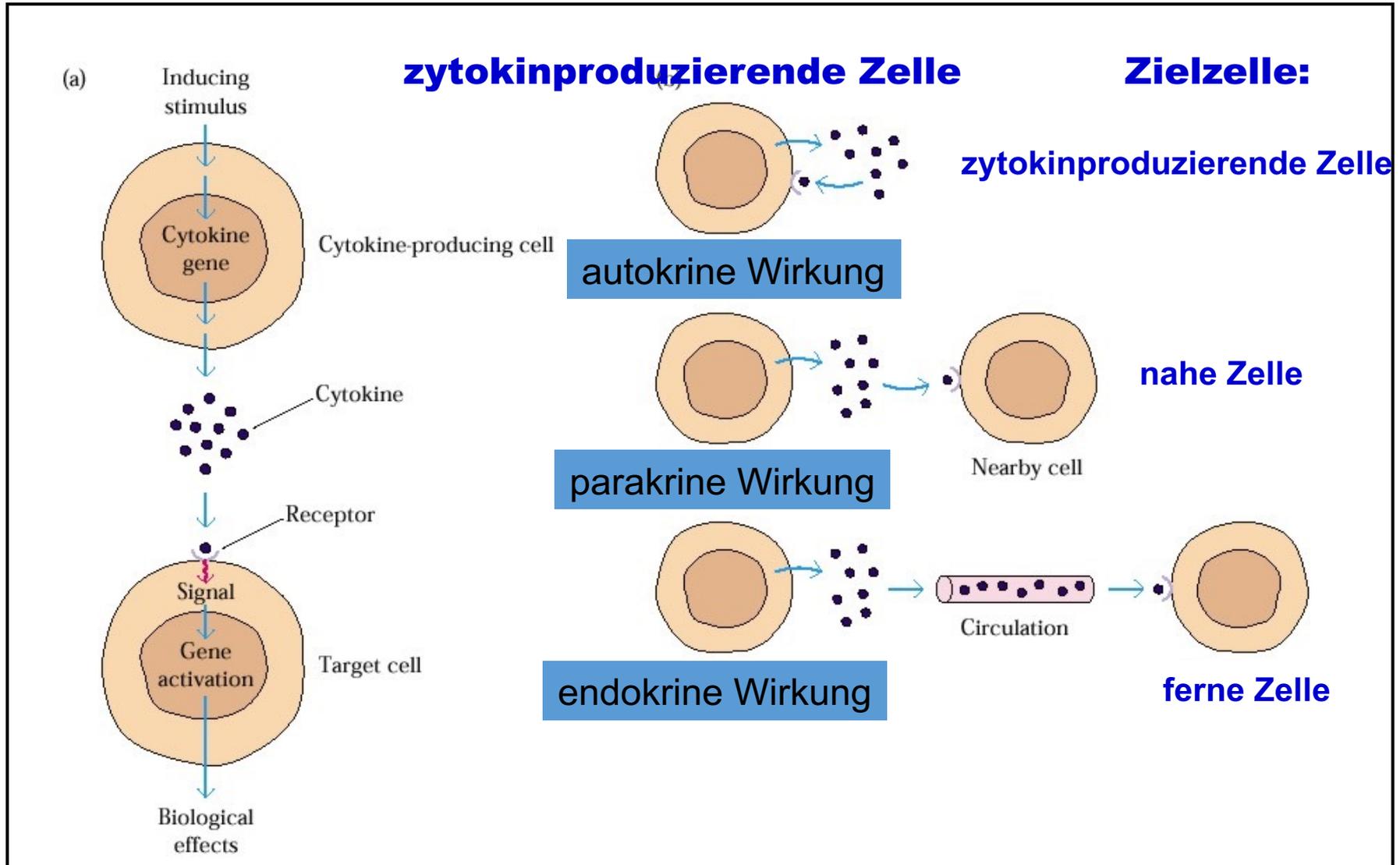
# Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- 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

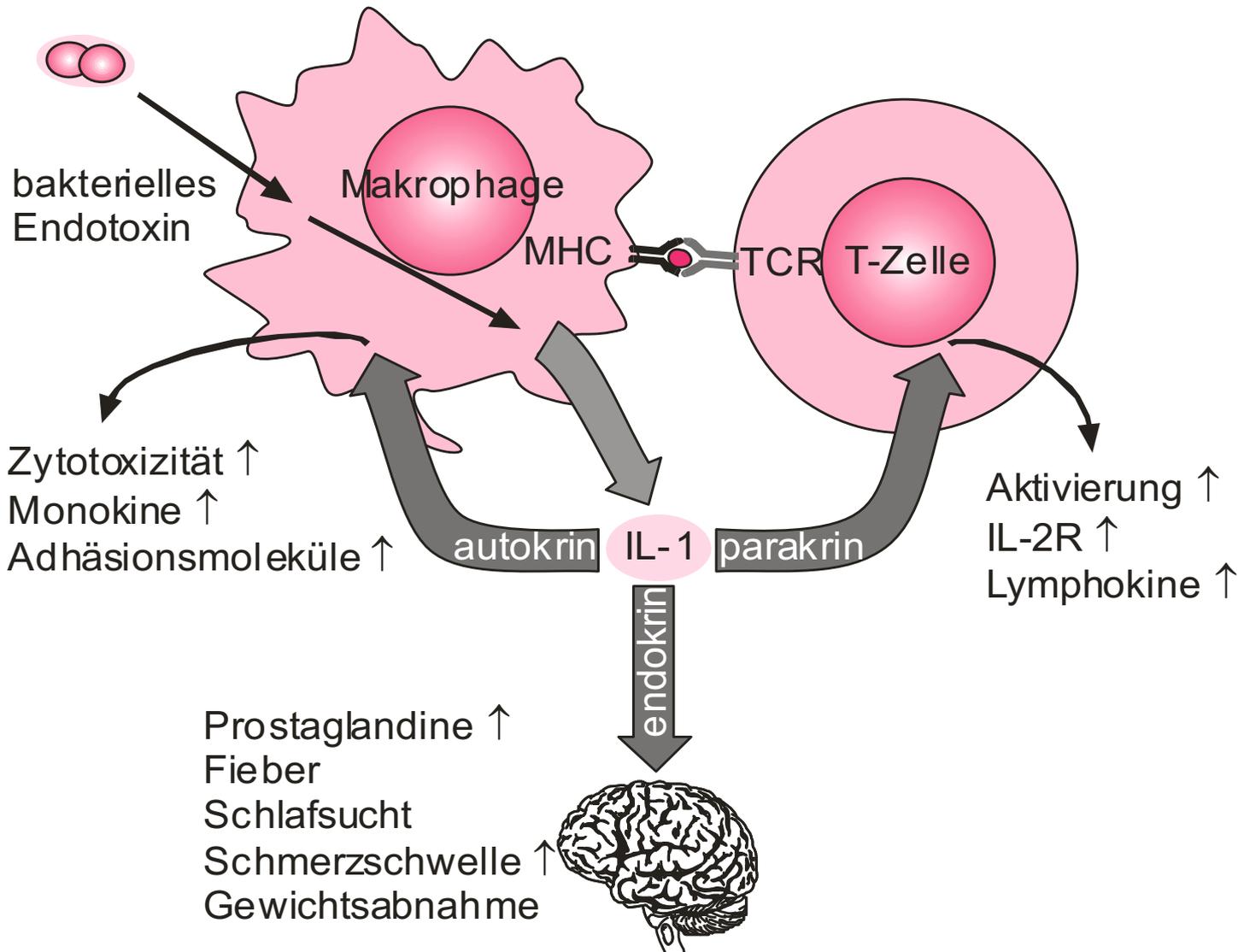
# Funktionale Gruppen von Zytokinen

<p>I. Regulierungsmoleküle der Entzündung = <b>Proinflammatorische Zytokine</b></p> <p><b>Chemokine</b></p>	<p>IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, TNF<math>\alpha</math>, TNF<math>\beta</math>, IL-17</p> <p>IFN<math>\alpha</math>, IFN<math>\beta</math>, (anti-virale Zytokine)</p> <p>CXC-Chemokine CXCL8 (IL-8), CC-Chemokine: CCL2 (MCP-1) CCL3/CCL4 (MIP-1<math>\alpha</math>,<math>\beta</math>)</p>
<p>II. Regulatoren der Lymphozytenaktivierung und – Differenzierung (Th1 – Th2)</p>	<p>Th1: IL-2, IFN<math>\gamma</math>, 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><b>III. Regulatoren der Hämatopoiesis</b></p>	<p><b>SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7</b></p>
<p>IV. Immunregulierende Zytokine</p>	<p>IL-10 und TGF<math>\beta</math></p>

# Mechanismen der Zytokinwirkung I:



# Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



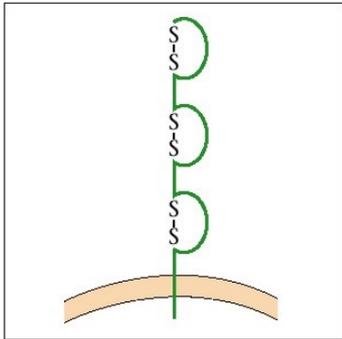
# Zytokinrezeptoren

# Zytokinrezeptoren

## RECEPTOR FAMILY

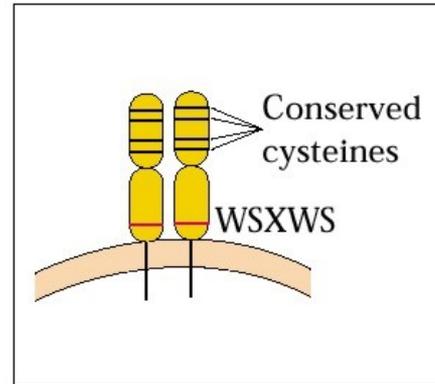
## LIGANDS

### (a) Immunoglobulin superfamily receptors



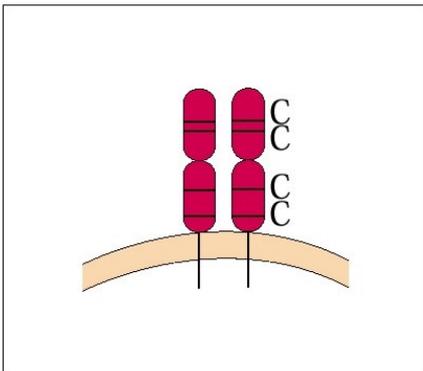
IL-1  
M-CSF  
C-Kit

### (b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)



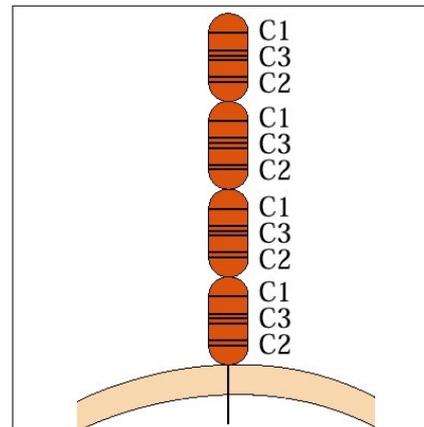
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

### (c) Class II cytokine receptors (interferon)



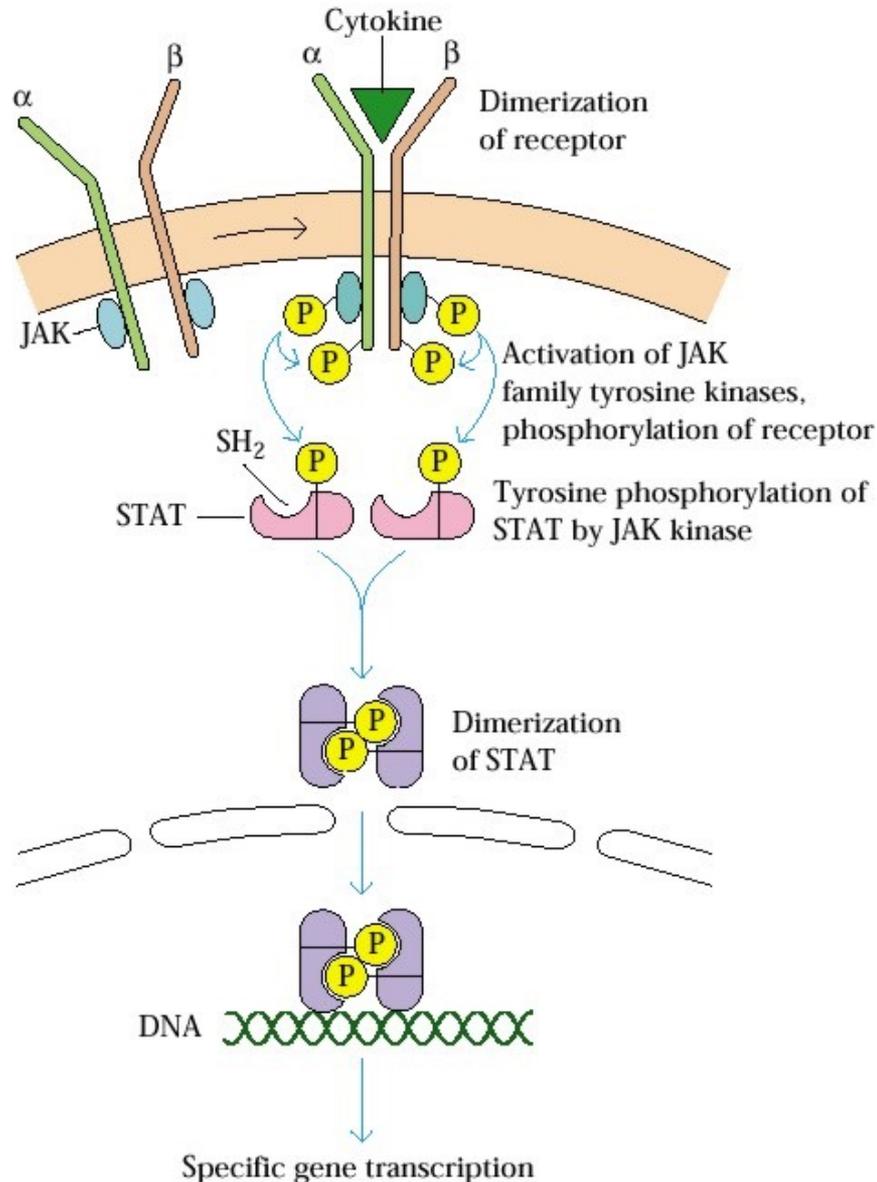
IFN- $\alpha$   
IFN- $\beta$   
IFN- $\gamma$   
IL-10

### (d) TNF receptors



TNF- $\alpha$   
TNF- $\beta$   
CD40  
Nerve growth factor (NGF)  
FAS

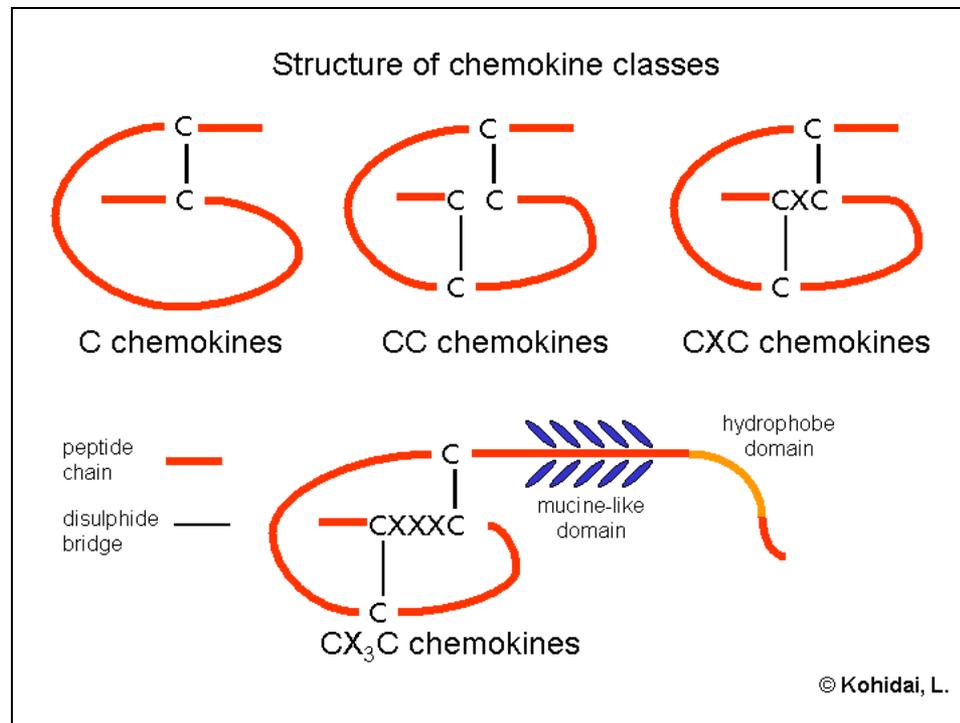
# Die Signaltransduktion über JAK- und STAT-Proteine



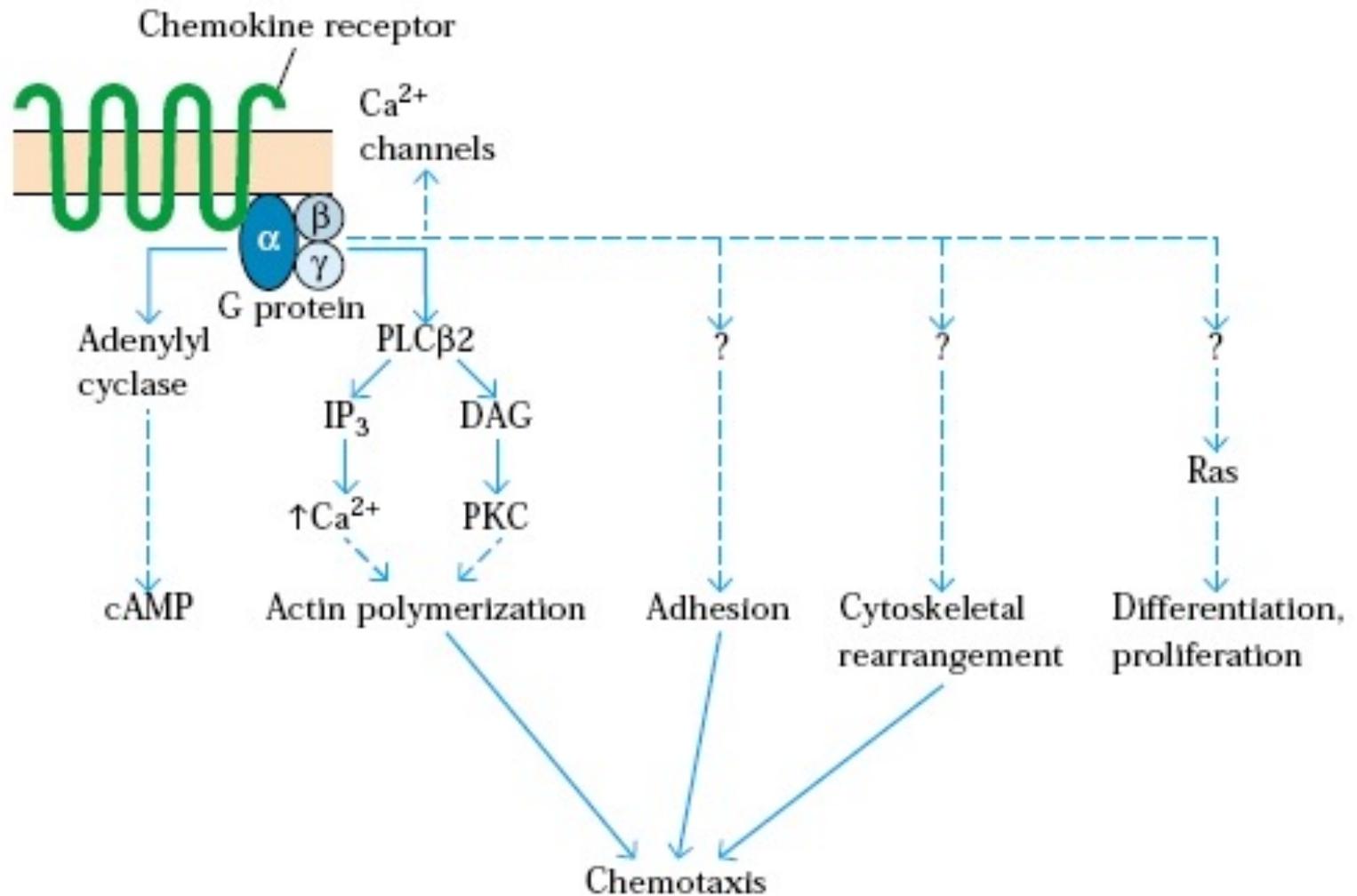
1. Zytokin-Ligandenbindung
2. Oligomerisierung der Rezeptorketten
3. Aktivierung der assoziierten Botenmoleküle (Second messenger Kinase – Rezeptor-PTK)
4. JAK – Janus-Kinasen
5. STAT: Signal transducers and activators of transcription)
6. Strukturelle Änderungen im Zytoskelett, Zellproliferation und Aktivierung der Transkription spezifische Gene

# Chemokine Gruppen

- **Gruppen:** basiert auf der Position von zwei unveränderlichen Cysteinüberresten
- $\alpha$ -Chemokine  $\rightarrow$  C-X-C-Subklasse Chemokine
- $\beta$ -Chemokine  $\rightarrow$  CC-Chemokine
- $\gamma$ -Chemokine  $\rightarrow$  ein einziges Cystein – C-Chemokine



# Chemokine und Chemokinrezeptoren



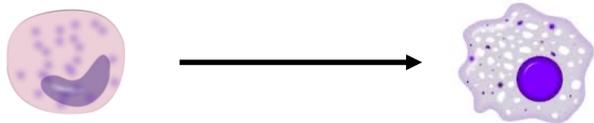
# Entwicklung und Funktionen der Zellen des Immunsystems

# Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems

## Angeboren:

1. Granulozyten:   
Neutrophile, eosinophile, basophile

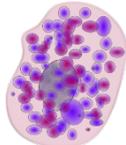
2. Monozyten (Blut), Makrophagen (Gewebe)



3. Dendritische Zelle (DC), Follikuläre Dendritische Zelle (FDC)



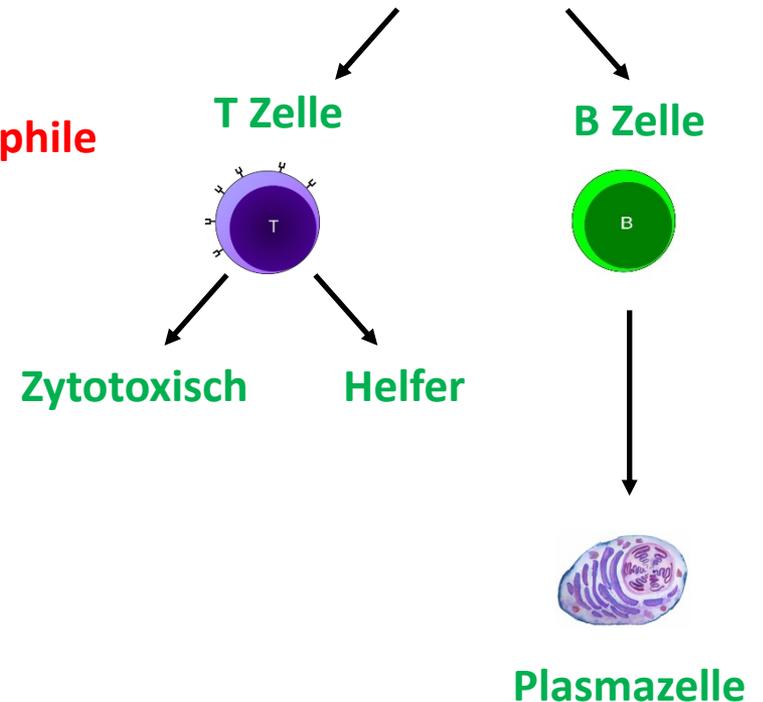
4. Mastzelle



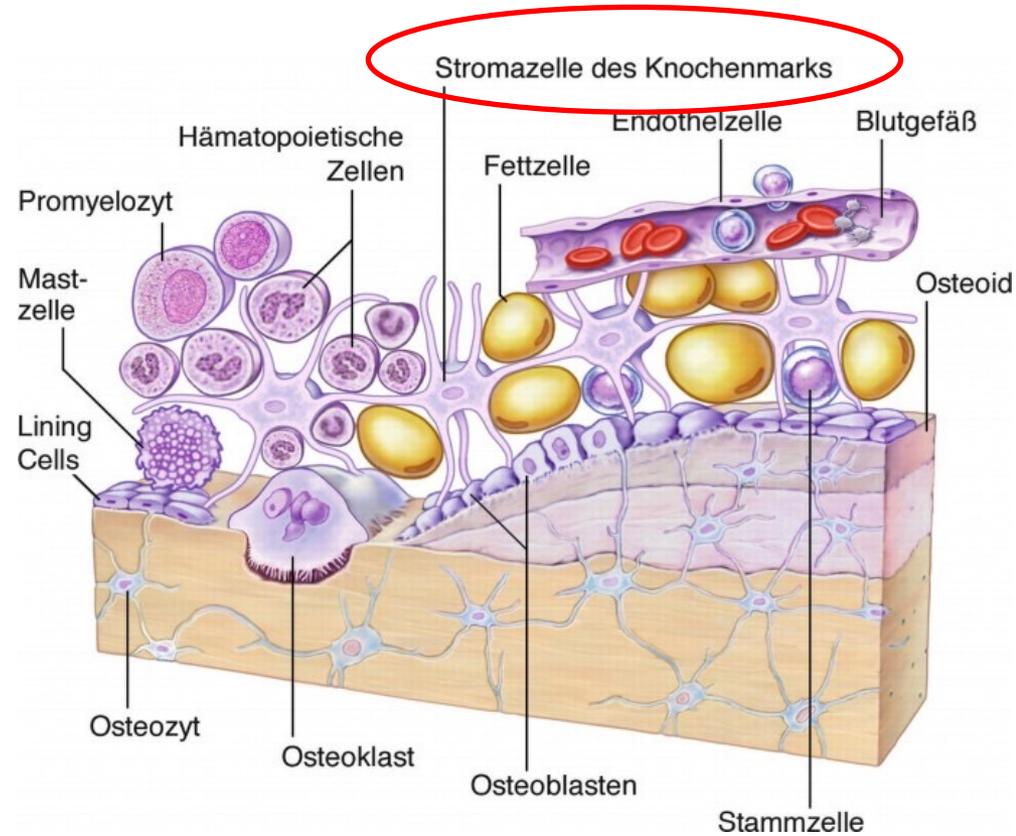
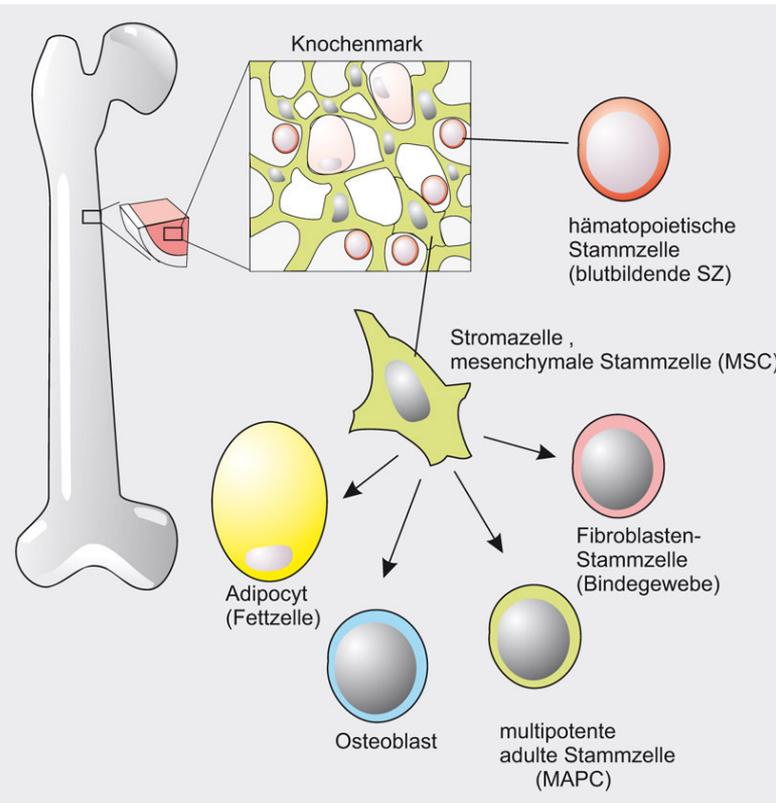
5. NK Zelle (natural killer)



## Adaptiv:



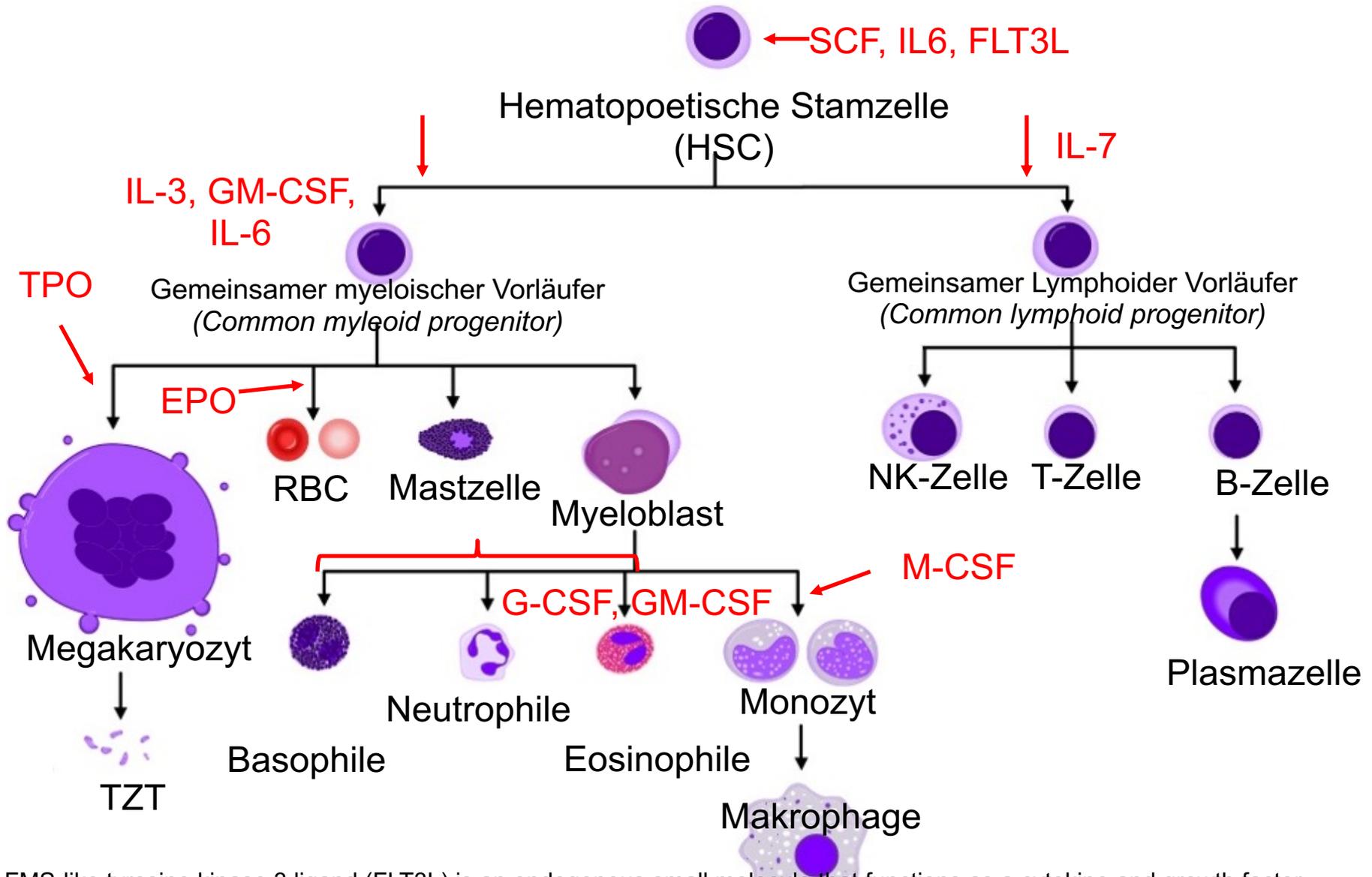
# Funktion der Stromazellen



## **Stromazelle:**

Wachstumsfaktoren:  
Zytokine, Chemokine  
Adhäsionsmoleküle

# Hämatopoese



FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (FLT3L) is an endogenous small molecule that functions as a cytokine and growth factor that increases the number of immune cells (lymphocytes (B cells and T cells)) by activating the hematopoietic progenitors

## Bitte zuordnen

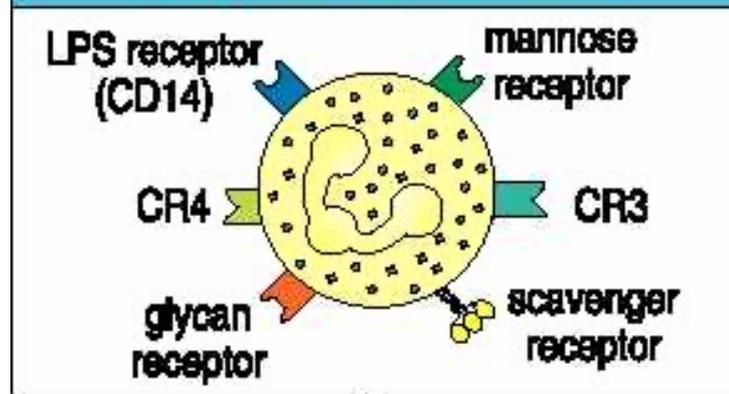
Welche der folgenden Zellen gehören zur lymphatischen, welche zur myeloischen Linie?

- A. eosinophile Zellen
- B. B-Zellen
- C. neutrophile Zellen
- D. NK-Zellen
- E. Mastzellen
- F. Makrophagen
- G. rote Blutkörperchen

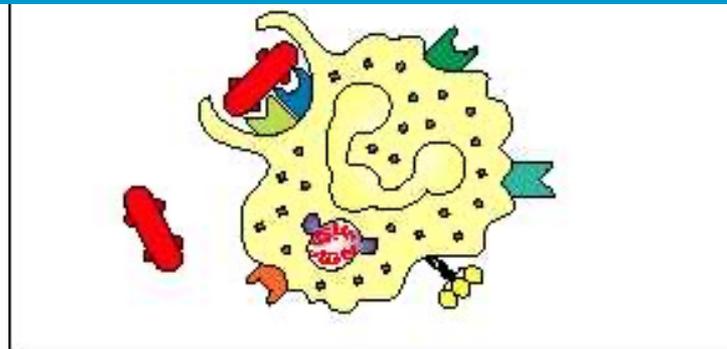
# Phagocytose, antimikrobielle Tätigkeit der **Neutrophile**

Figure 8.8

Neutrophile exprimieren Rezeptoren für bakterielle Bestandteile

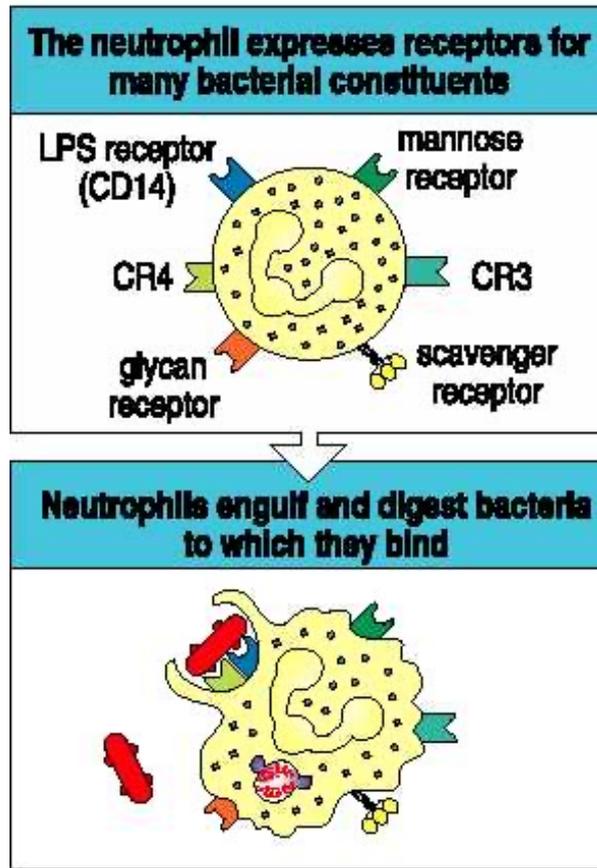


Neutrophile nehmen das gebundene Bakterium auf und verdauen es



# Mustererkennungsrezeptoren der Phagozyten-Zellen

Figure 8.8

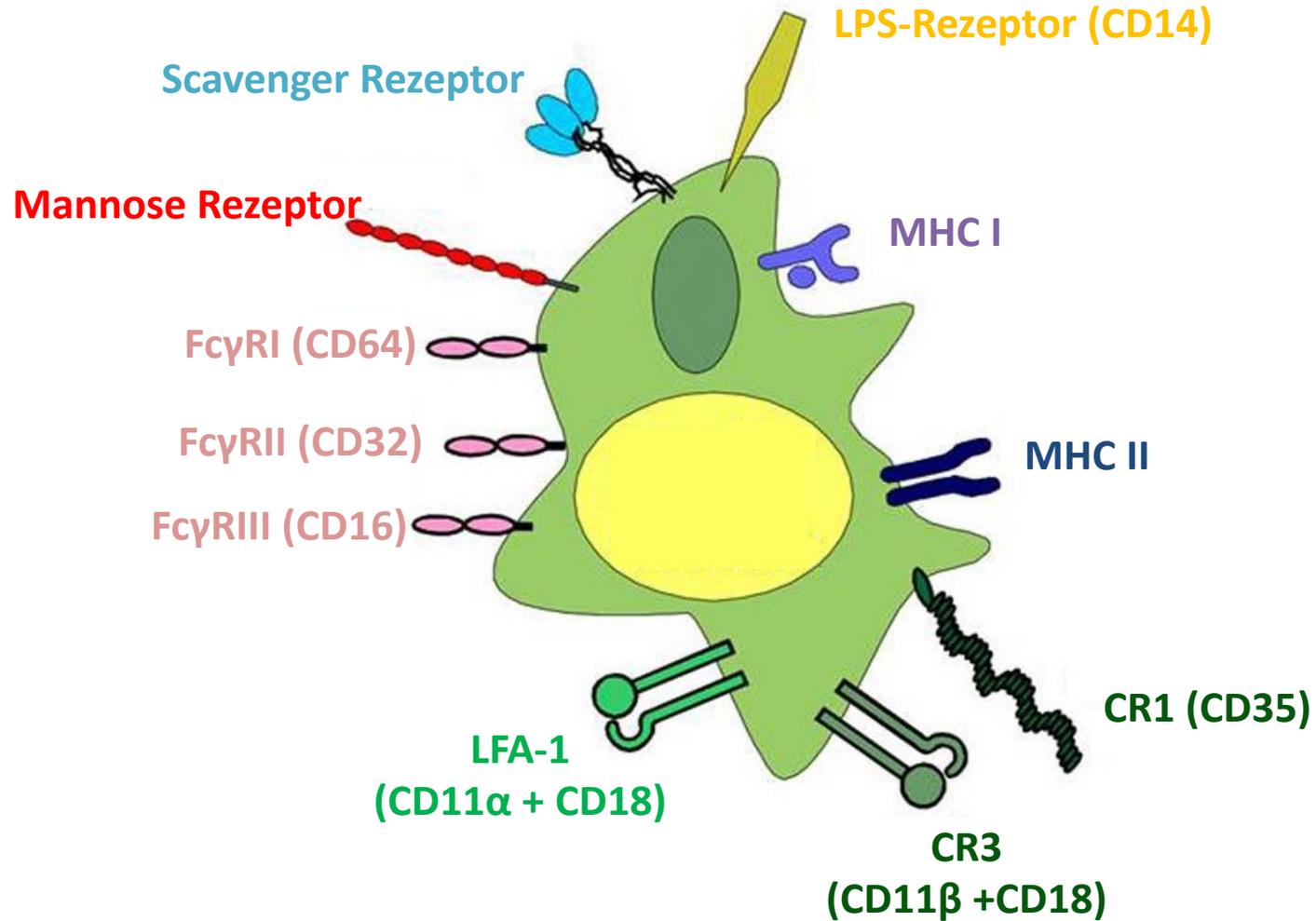


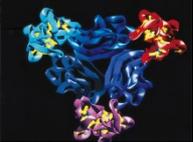
**PRR**= **P**attern **R**ecognition **R**eceptors  
(Mustererkennungsrezeptoren)

**PAMP**=**P**athogen **A**ssociated **M**olecular  
**P**atterns

Mannose-Rezeptor  
LPS-Rezeptor (CD14)  
Glycan-Rezeptor  
Komplement-Rezeptore (CR)  
Scavenger-Rezeptor  
**Toll-like-Rezeptoren= TLR**

# Oberflächenmoleküle von Makrophagen





# Monozyt / DC Differenzierung

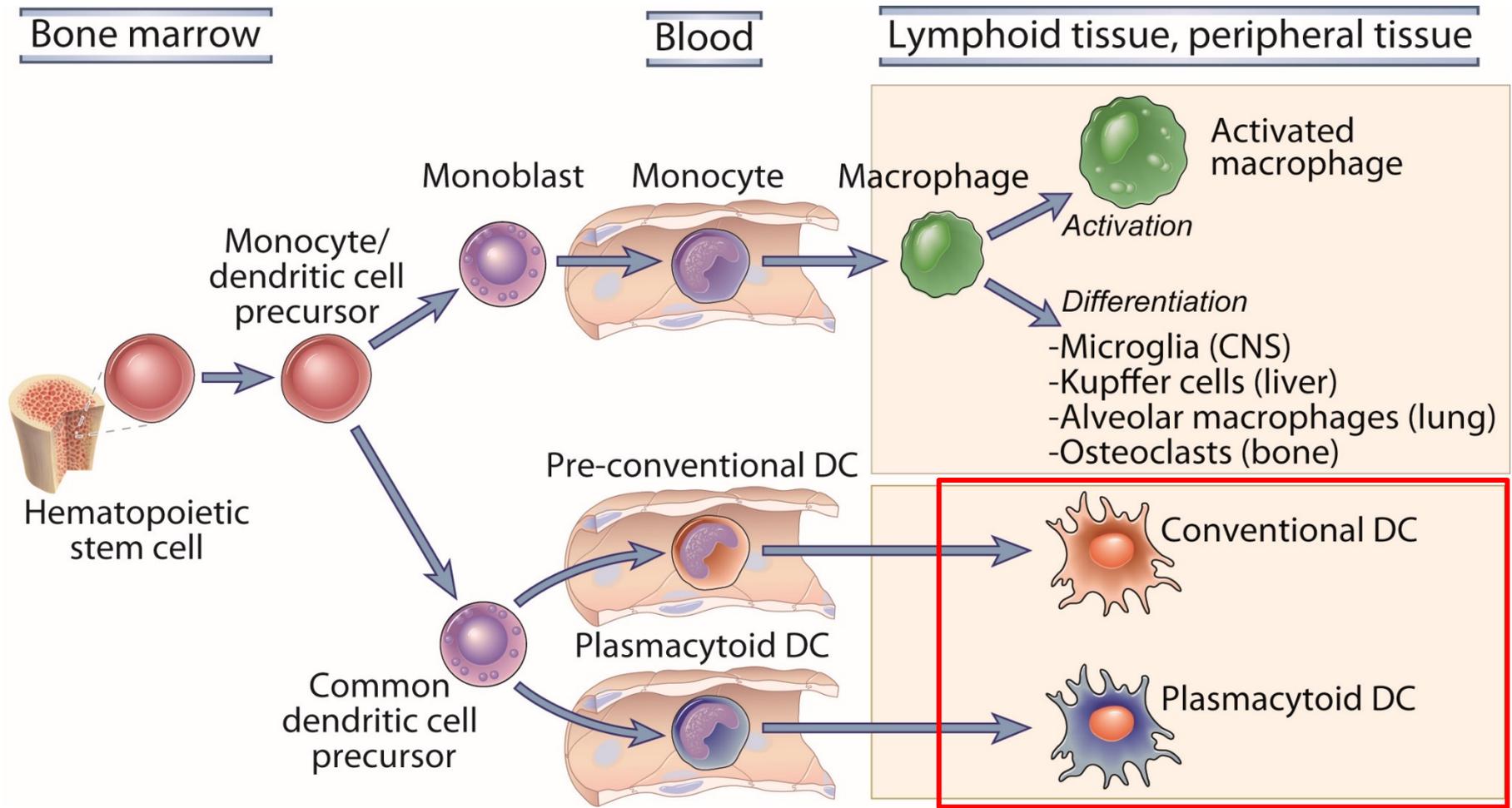
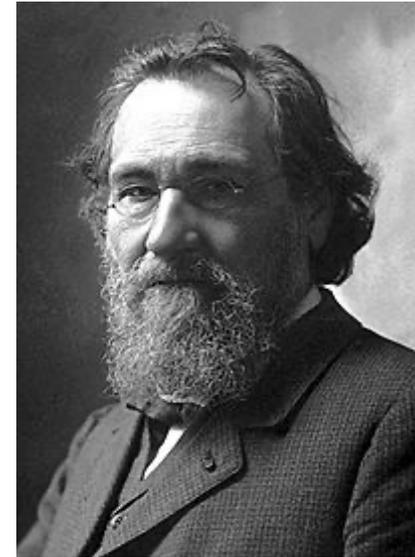
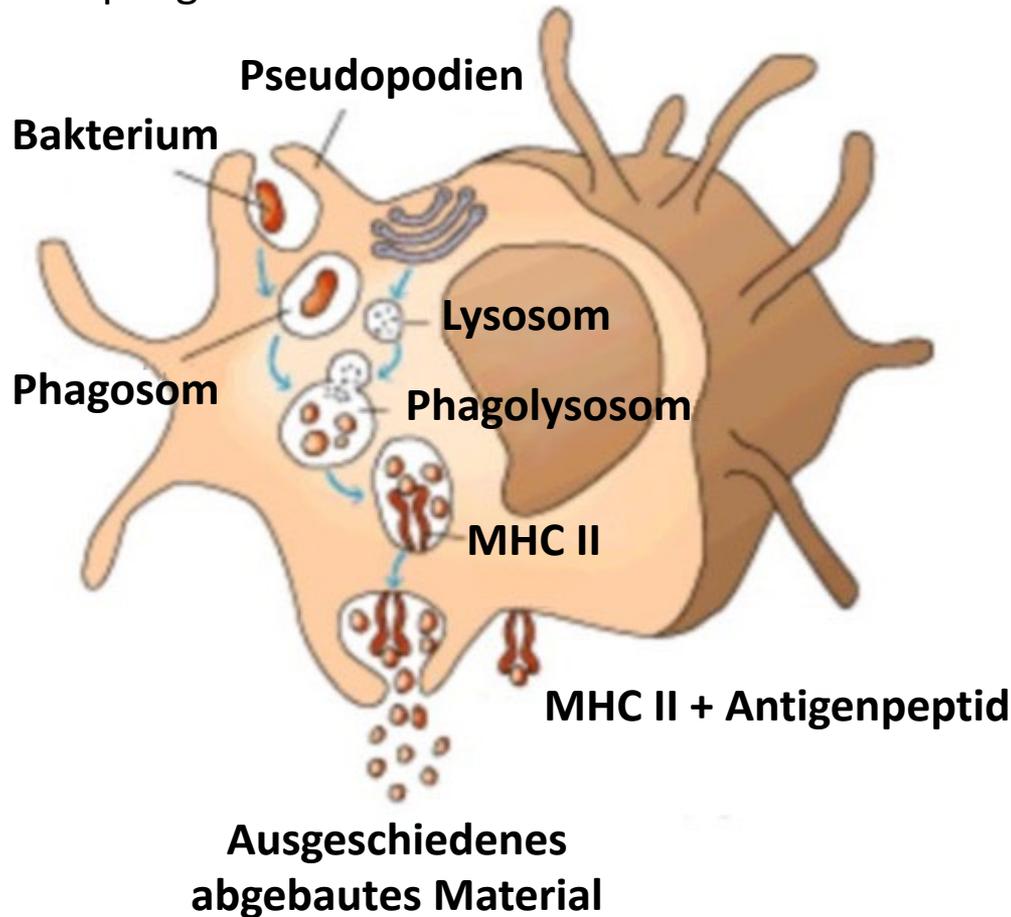


Fig. 2-2

# Phagozytose

Phagozytose und Antigenpräsentation durch  
Makrophagen

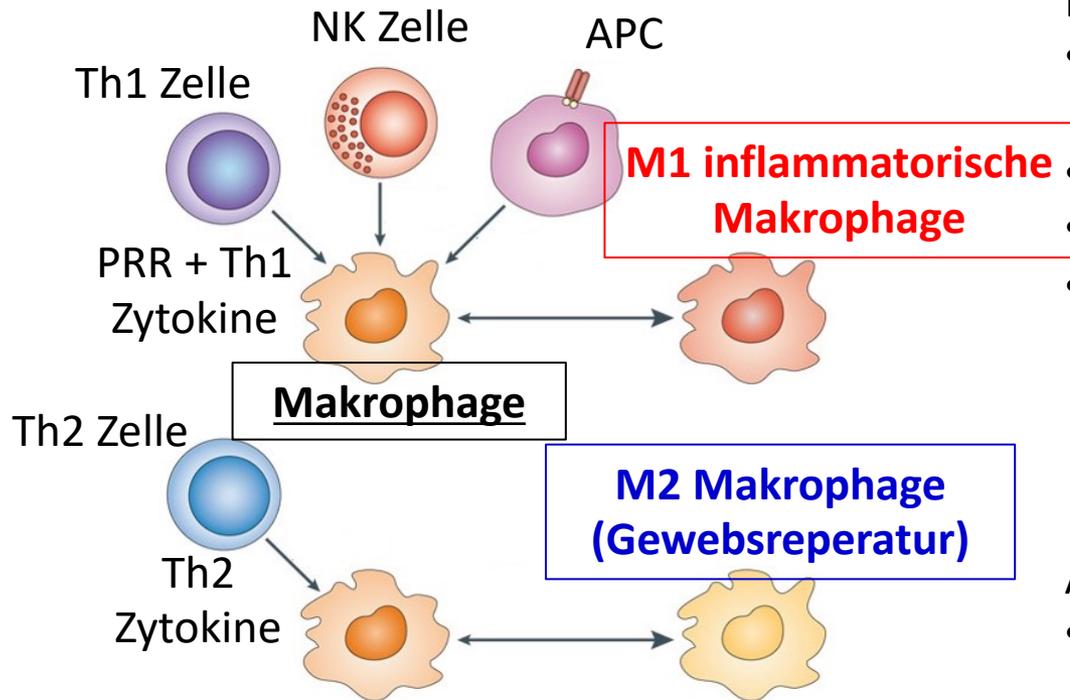


Ilya Ilyich Mechnikov der Makrophagen und das Phänomen der Phagozytose entdeckte.

Erhielt 1908 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin zusammen mit Paul Ehrlich als "Anerkennung ihrer Arbeit über Immunität".



# Aktivierung von Makrophagen

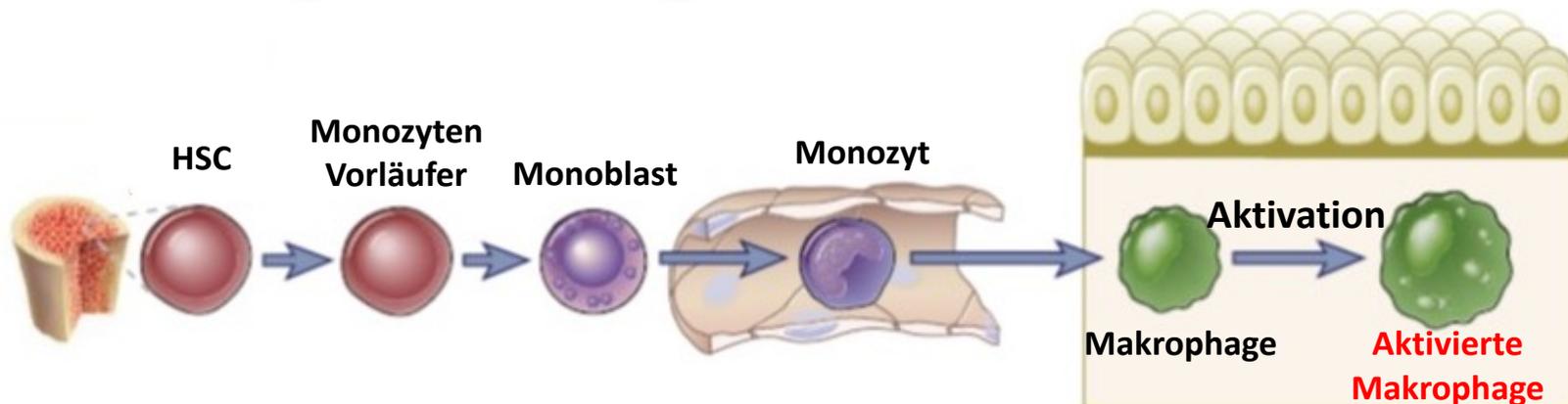


## KLASSISCHE AKTIVATION:

- 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**



# 3 Stadien der Makrophagenaktivierung

## 1. Ruhestadium → Phagozyten

## 2. Aktiviertes Stadium: → APC

→ MHC-II und Adhäsionsmoleküle werden vermehrt exprimiert

→ erhöht antimikrobielle Aktivität mit Enzymen

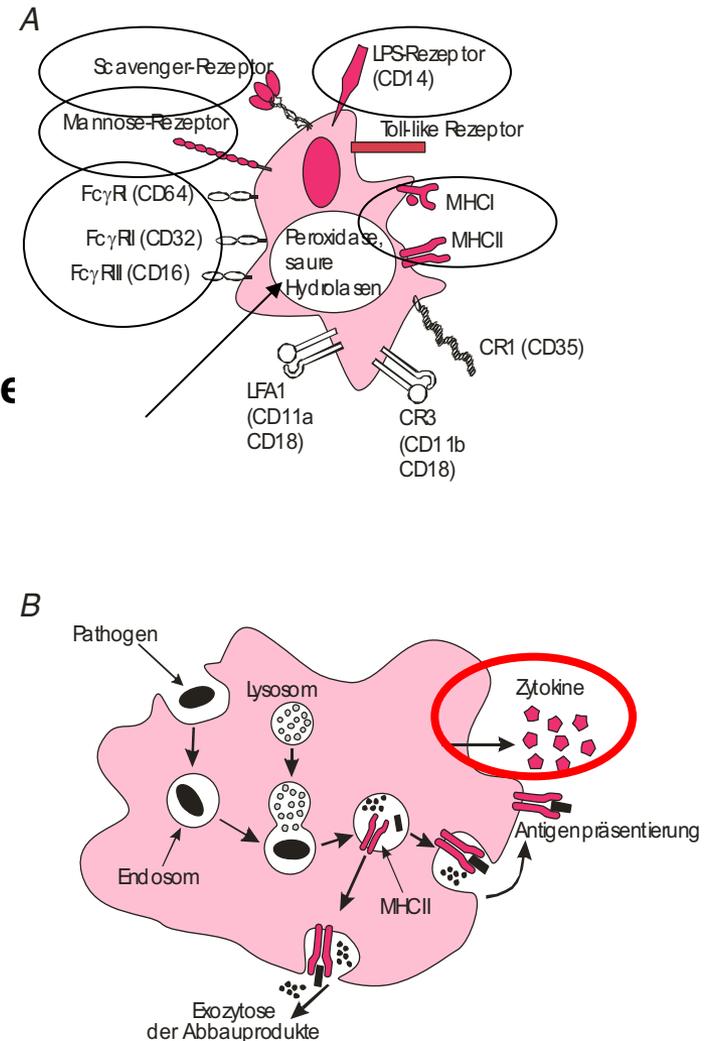
→ Abbau der Antigene

→ **Zytokinherstellung:**

- Entzündungsreaktion

- aktivierung der spezifischen Immunantwort

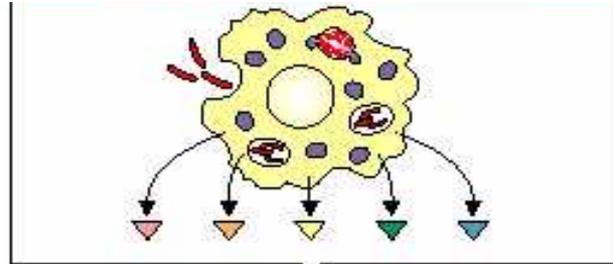
## 3. Hyperaktiviert → zytotoxisch gegen Tumorzellen



# Makrophagen produzieren entzündliche Zytokine

Figure 8.10

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



IL-1

IL-8

TNF- $\alpha$

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 $\alpha$

Fieber, septischer Schock

Fieber, induziert Akutphase-Protein-Produktion

# Dendritische Zellen - DC

- Aufbau:
  - fingerartige Fortsätze (vgl. Nervenzellen)
  - auf ihrer Plasmamembran sitzen verschiedene Rezeptoren und Co-Stimulatoren:
    - Toll-like-Rezeptoren (TLRs)
    - DEC 205-Rezeptoren
    - Chemokin-Rezeptoren (CCRs)

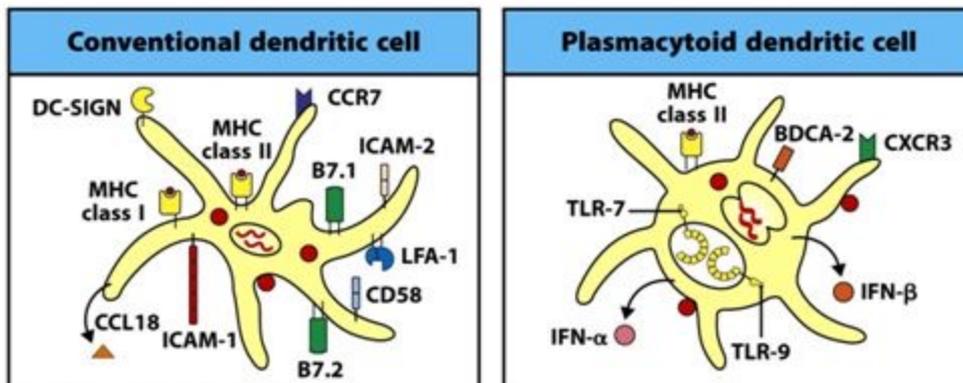
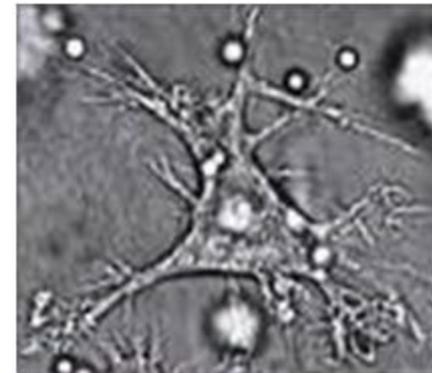


Figure 8-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



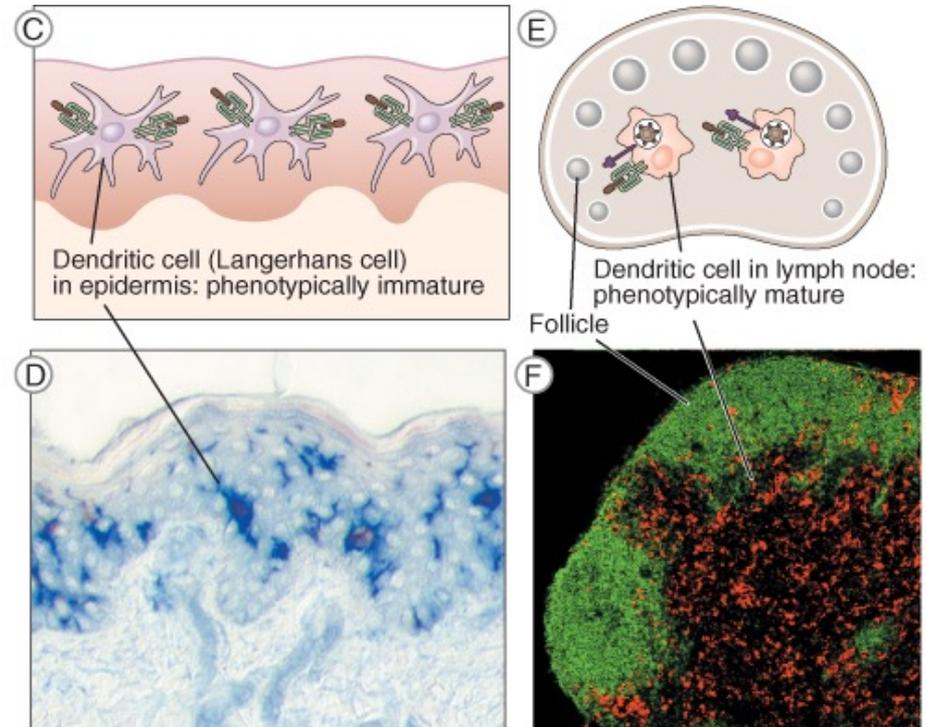
# Dendritische Zellen - DC

## Rolle:

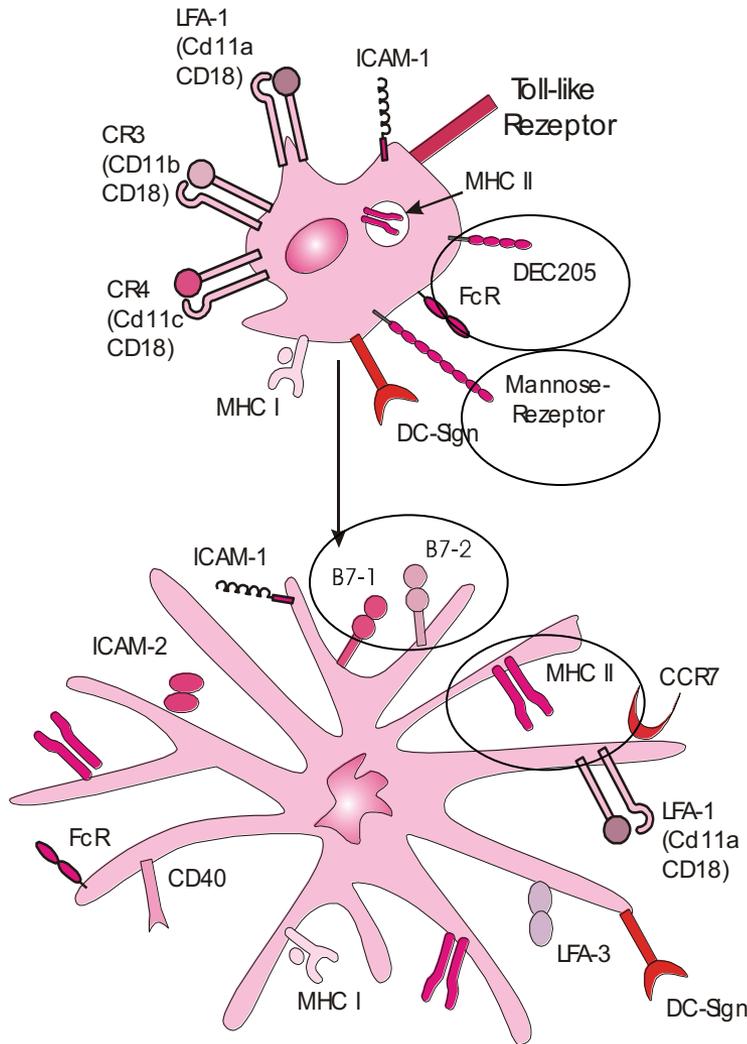
- Transport von Antigenen
- Migration
- Aktivierung von naiven T-Zellen
- Reifung: MHC-II und B7 werden vermehrt exprimiert

## -Typen:

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



# Aktivierung der dendritischen Zelle



Unreife dendritische Zelle im nicht-lymphatischen Gewebe

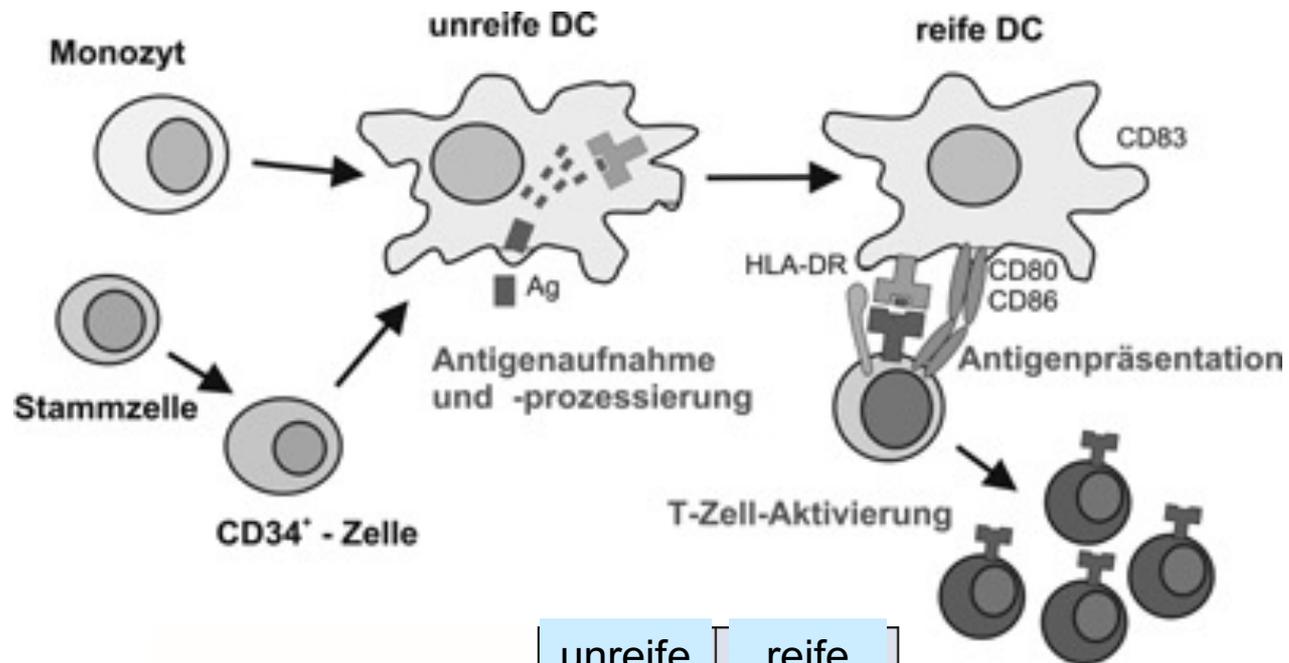
Exprimiert Rezeptoren für Aufnahme der Antigene/Pathogene



wandert in die benachbarten sekundären Lymphorgane und differenziert zur reifen dendritischen Zelle → APC

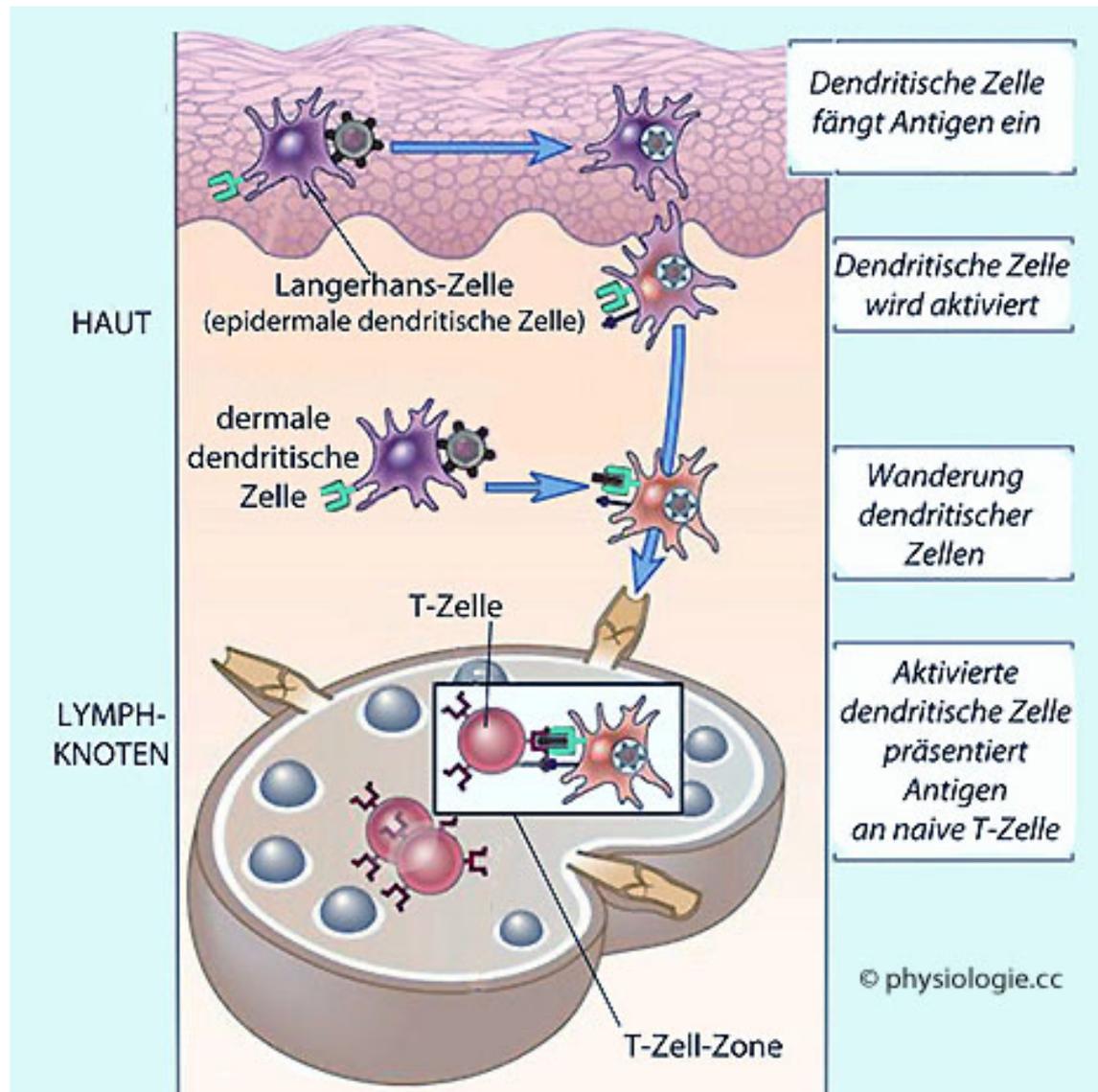
- gesteigerte MHC-II
- und Kostimulator-Moleküle (Korezeptoren - B7.1 und B7.2) Expressierung

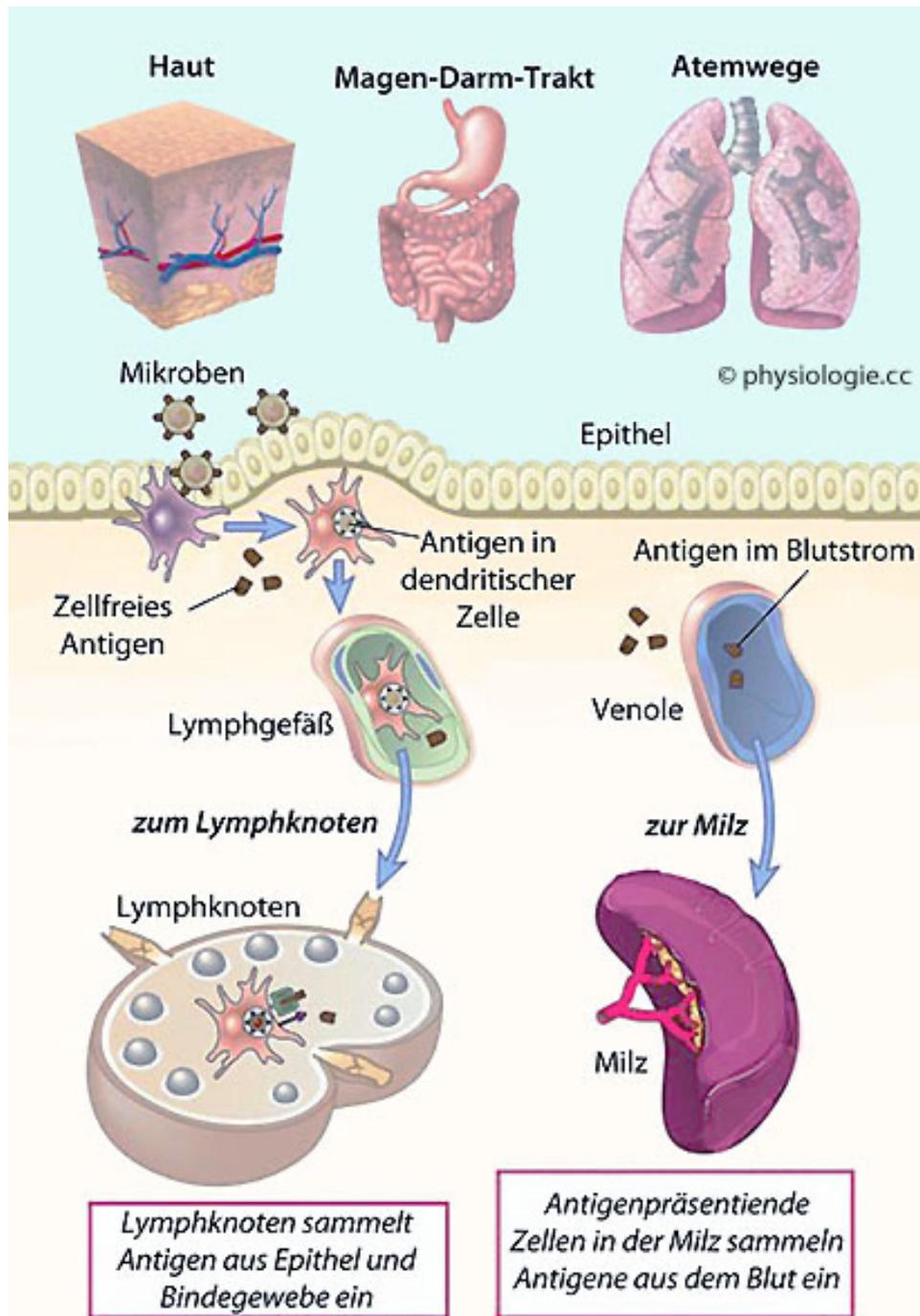
# Aktivierung und Reifung der dendritischen Zelle



	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 <sup>6</sup>	~7 x 10 <sup>6</sup>

# Antigen-Prozessierung und Transport



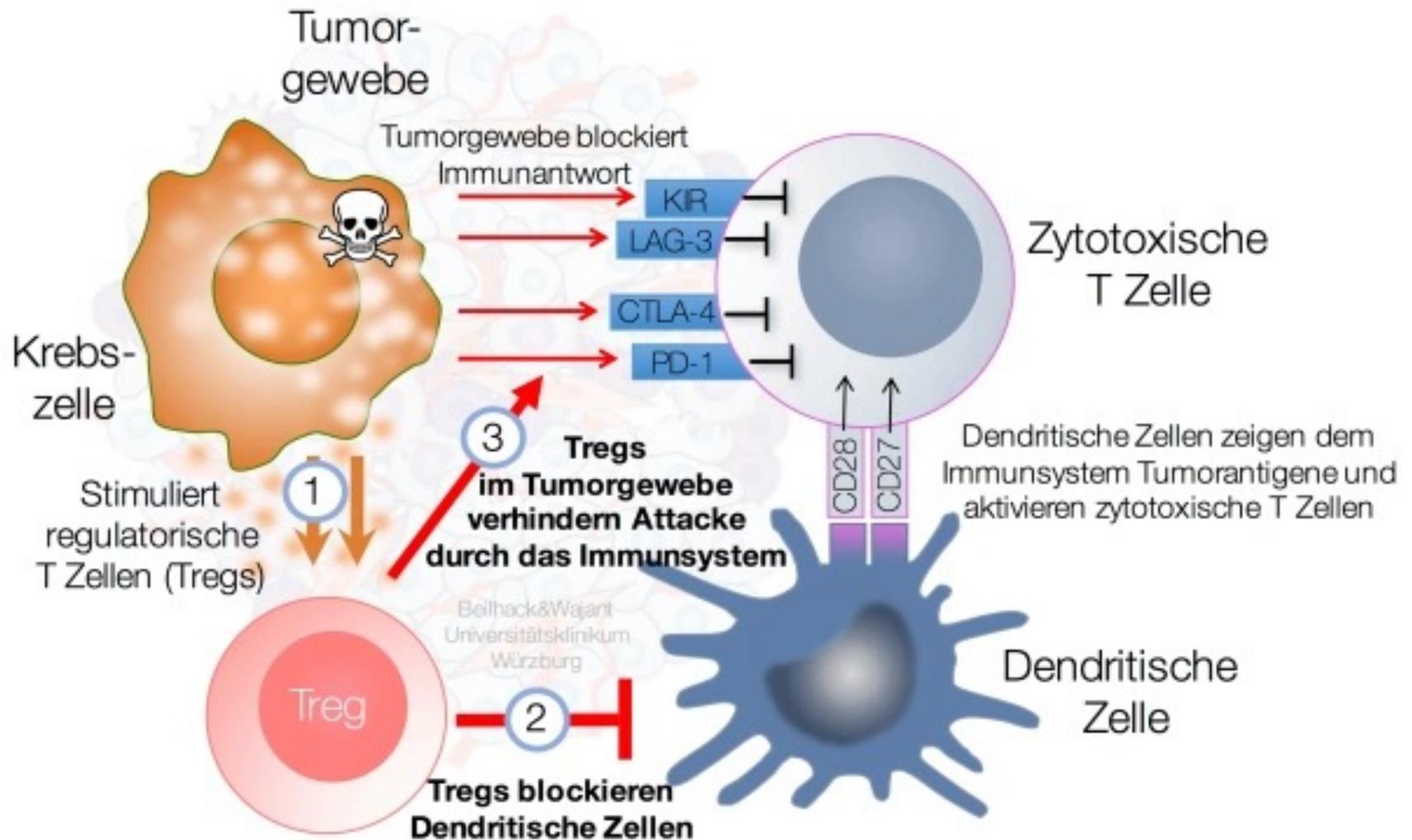


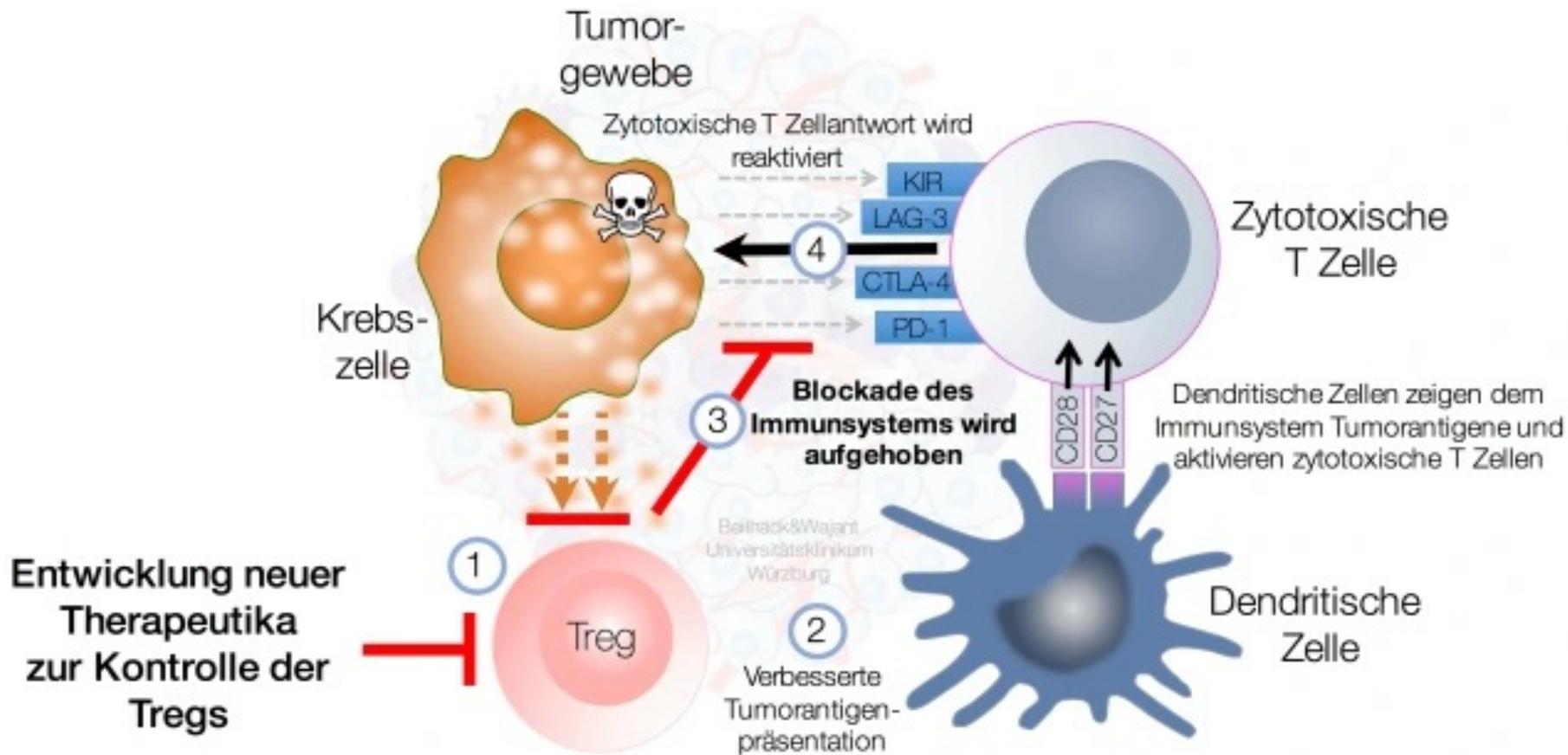
Antigene werden entweder "vor Ort" von dendritischen Zellen in Haut und Schleimhäuten erkannt, aufgenommen (pinozytiert) und zu regionalen Lymphknoten transportiert (auch freie Antigene können über lymphatische Gefäße hierher gelangen).

Antigene, die es direkt in die Blutbahn schaffen, werden von dendritischen Zellen der Milz abgefangen

Lymphknoten sammelt Antigen aus Epithel und Bindegewebe ein

Antigenpräsentierende Zellen in der Milz sammeln Antigene aus dem Blut ein

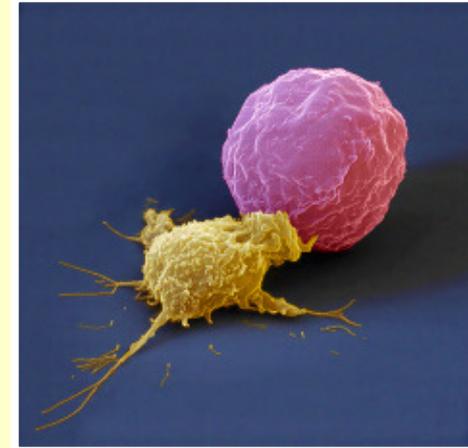




# Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

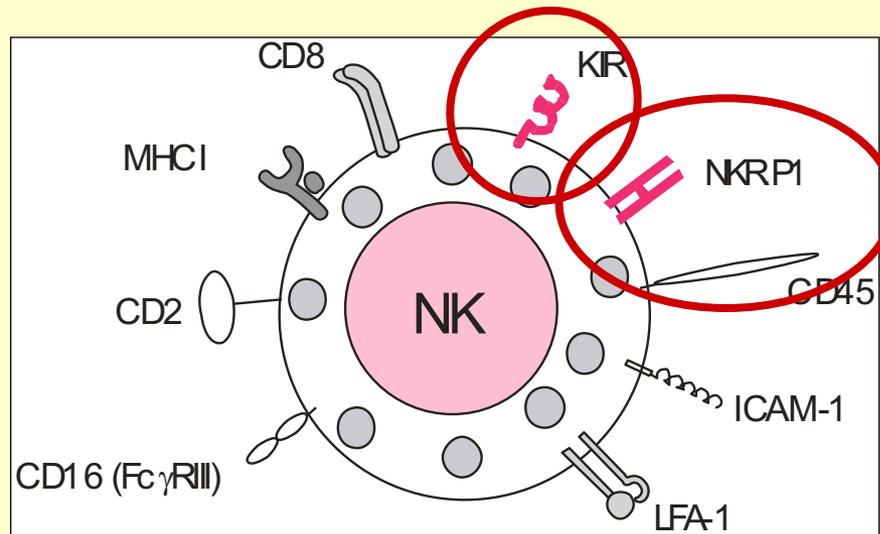
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen  
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,  
CD16+ (Fc $\gamma$ RIII) CD56+,
- Aktivierbar mit Zytokinen (INF $\alpha$  und  $\beta$ , IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: **INF $\gamma$**   $\rightarrow$   
Immunregulierung (Th1)
- Ohne vorherige Immunisierung oder Aktivierung  
können infizierte oder einige Tumorzellen töten.
- Derselbe Tötungsmechanismus wie bei den  
CTL



**Funktion:** *frühe* Antwort gegen Infektion durch bestimmte intrazelluläre Viren, Bakterien und Tumorzellen

# NK-Zell-Rezeptoren:



killerhemmende Rezeptoren (KIR): erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

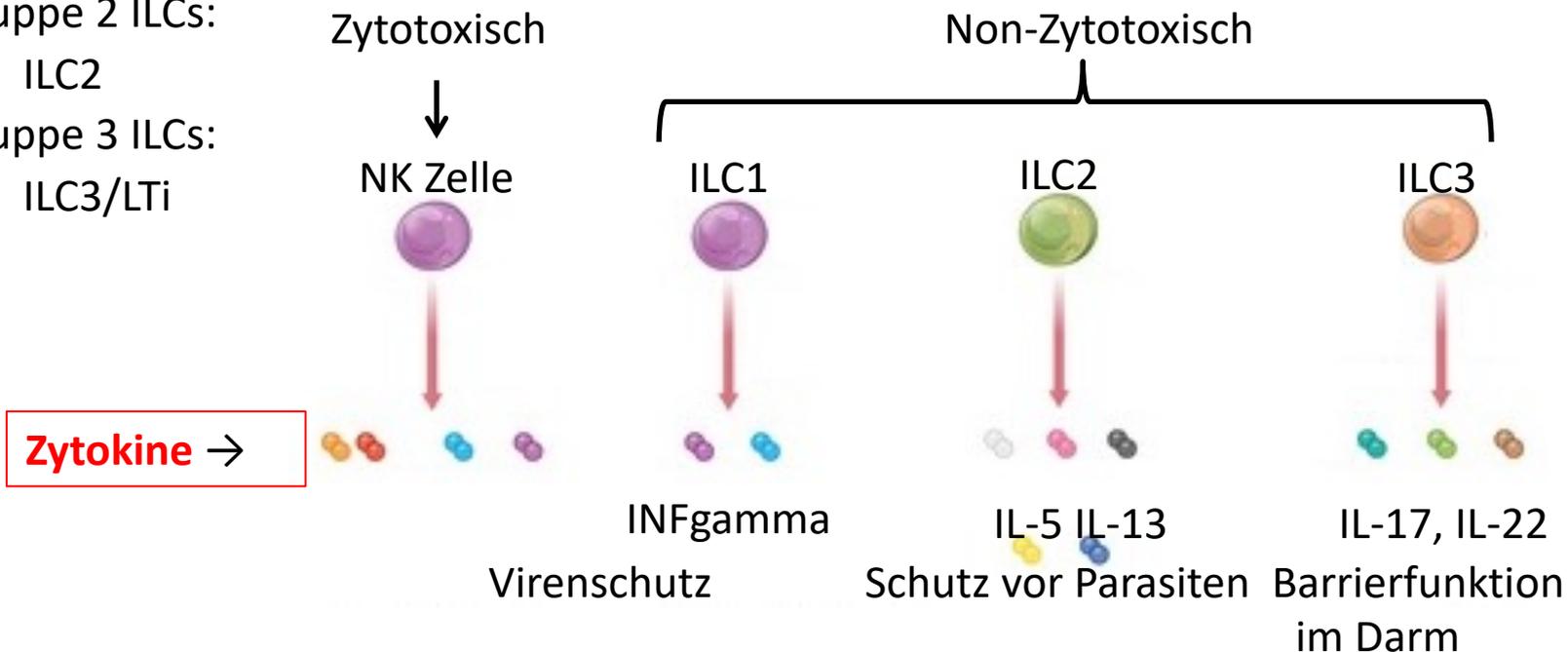
KIR-Ligand – HLA-A, B, C

NKG2-Ligand – HLA-E

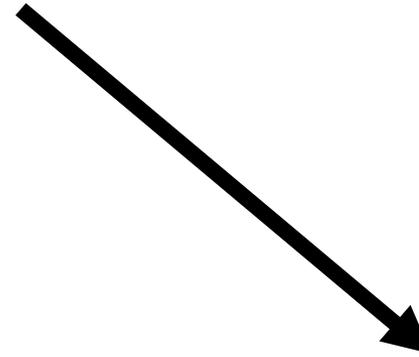
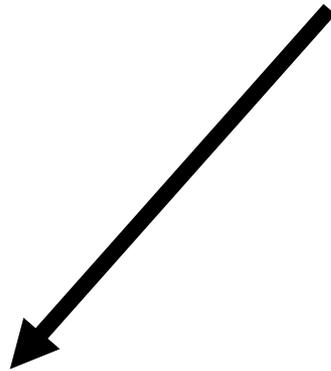
Aktivierungsrezeptoren (KAR): erkennen **veränderte Glycosylierung** auf virusinfizierten - oder Tumorzellen-Oberflächen

# Angeborene lymphoide Zellen (ILC)

- Sie können nicht aufgrund ihrer Morphologie von Lymphozyten unterschieden werden aber im Gegensatz zu adaptiven Lymphozyten können sie keine Antigene erkennen → **Sie haben keine Rezeptoren die Antigene erkennen.**
- Sie werden anhand der produzierten Zytokine und der Transkriptionsfaktoren die für ihre Bildung notwendig sind klassifiziert (siehe Vorlesungen):
  - Gruppe 1 ILCs:
    - **NK Zellen**
    - ILC1
  - Gruppe 2 ILCs:
    - ILC2
  - Gruppe 3 ILCs:
    - ILC3/LTi



# Immunologische Erkennung mit Erkennungsmolekülen (**Rezeptoren**)



## Angeborene Immunität

allgemeine mikrobielle  
Molekülmuster

(„pattern recognition receptors“ PRR)

## Erworbene Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)