



## Grundlagen der Immunologie

- 1. Einführung in die Immunologie
- 2. Aufbau des Immunsystems: Organe, Gewebe, Zellen

## Institut für Immunologie und Biotechnologie

Fachverantwortliche: Bildungsbeauftragter:



Direktor:
Dr. Timea Berki



Dr. Ferenc Boldizsár



Dr. Péter Engelmann



Dr. Katalin Olasz



Dr. Zoltán Kellermayer

- Pflichtfach: maximal 3 Abwesenheiten sind erlaubt
- Wöchentliche Stundenzahl: 2 Vorlesungen, 2 Seminar/Praktika
- Kreditwert: 4
- Leistungskontrolle: Kolloquium
- •Bitte folgen Sie unsere Website: www.immbio.hu während dem ganzen Semester für up-to-date Informationen über unserem Unterricht.

## Institut für Immunologie und Biotechnologie

#### Adresse:

7624 Pécs Szigeti út 12 *Tel.:* 06-72-536-288;





**Hungary-Croatia Cross-border Applied Biotech - Co-operation Programme 2007-2013!** *2. steps: 534e + 670e EUR* 

IPA HEALTH IMPULSE - HUHR/1001/2.1.3/0006, Health IMproving poPULation initiative reSEarch - Improving the health of the border population: a joint initiative in immunological research 2012-2014. 551e EUR



The project is co-financed by the European Union through the Hungary-Croatia IPA Cross-border Co-operation Programme

#### **SPF Abteilung für Tierversuche**



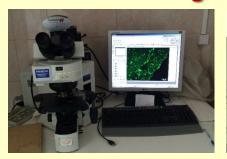


#### Forschungslabore





#### **Immundiagnostische Labore**





#### aus EU Bewerbungen

#### Seminarräume und Bildungslabore







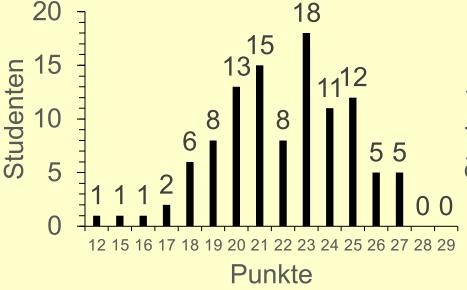
## Einführung in das Fach 1.

- Bitte folgen Sie unsere Website: www.immbio.hu w\u00e4hrend dem ganzen Semester f\u00fcr up-to-date Informationen \u00fcber 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. Nach Aktivierung können Sie in diese Plattform die Semester- und Prüfung Teste absolvieren.

## Einführung in das Fach 2.

- Semestertest: Damit testen wir das Verständnis der Unterrichtsmaterialien während dem Semester auf die 7. und 13. Wochen.
- Studenten bekommen 30 Testfragen auf "moodle.pte.hu" über den aktuellen Themen in Komputerräumen der Universität.
- Zur Anerkennung des Semesters ist Minimum 50% davon notwendig auf beide Testen.
- Erzielt man auf beiden Testen mehr als 25 Punkte, so werden am Ende des Semesters die Prüfung mit Note 5 Ergebnis anerkannt.
- Auf die 8. und. 13. Woche gibt es Nachholtestmöglichkeiten für Studenten, die haben auf die Teste die 50% Minimum nicht erreicht oder wenn jemand abwesend war.

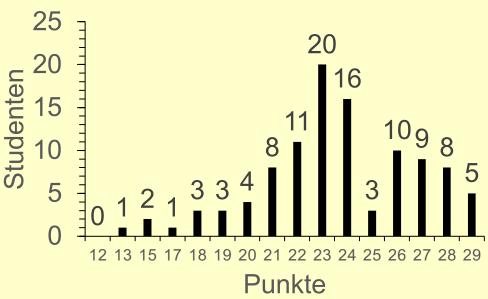
1. Semestertest Ergebnisse (2023.10.17.)



Total: 106; Mittel: 22

25≤: 22

2. Semestertest Ergebnisse (2023.12.01.)



Total: 104; Mittel: 23

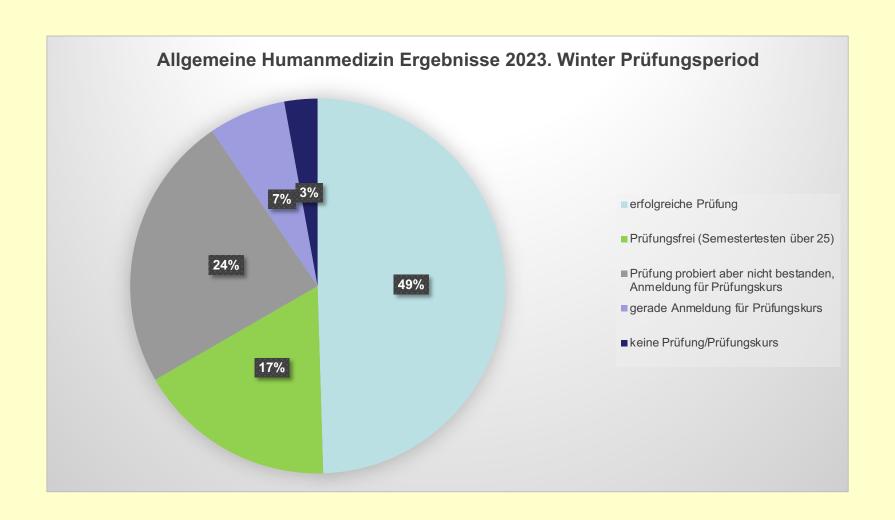
25≤: 35

**18 Studenten** (17%) hatten 25≤ in beide Testen=automatisch "5" ohne Prüfung

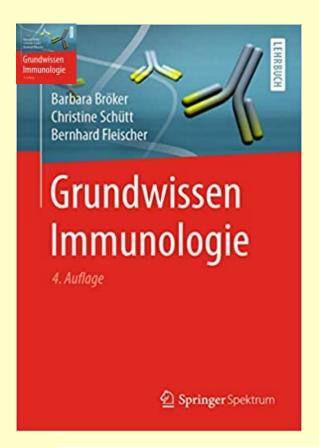
## Einführung in das Fach 3.

- Die Abschlussprüfungsnoten werden in einer Testklausur ermittelt in der Prüfungszeit
- Die Online-Testprüfung findet im Computerraum der Universität statt auf "moodle.pte.hu" Webseite
- 100 Punkte sind erreichbar. Die Punkte müssen über 60 sein um zu Bestehen.
- Alle Vorlesung- und Praktikumfolien werden auf unserer Seite zur Verfügung gestellt. (www.immbio.hu) EINE ERINNERUNG FÜR SIE: Die auf unsere Website befindenden Vorlesung Folien sind zur vollständigen Aneignung des Lehrmaterials nicht geeignet, weil sie ohne die in den Vorlesungen vermittelten Erklärungen und Ergänzungen inkomplett sind. Zum vollständigen Verstehen des Lehrmaterials und zu der Preparation für die Semesterteste und Prüfung erwarten wir die active Teilnahme an den Vorlesungen, die zusätzliche Benutzung das Lehrbuch von Barbara Bröker et al.: Grundwissen Immunologie (5. Auflage, Springer), außerdem ist es auch erwartet, eigene Notizen zu machen.

## Prüfung



# <u>Grundwissen Immunologie</u> Taschenbuch – 3. Juli 2019 von Barbara Bröker (Autor), Christine Schütt (Autor), Bernhard Fleischer (Autor), VISUV (Zeichner)



5. Auflage:

Taschenbuch Erscheinungsdatum 08.10.2023

Springer Berlin

Deutsch ISBN 978-3-662-66423-0

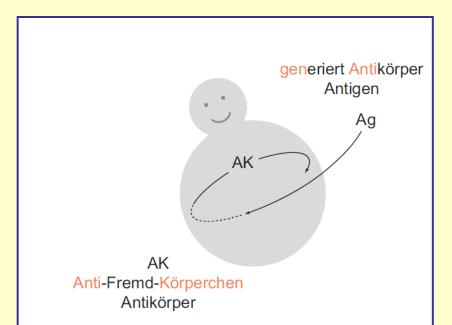
## Grundbegriffe

- **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;

natürlich oder durch Impfung erworbene Unempfänglichkeit für Krankheitserreger oder deren Gifte eine einmal überstandene Krankheit verleiht oft langjährige Immunität gegen neue Ansteckung

**ANTIGEN**: - Substanz, die eine spezifische Immunität induzieren kann

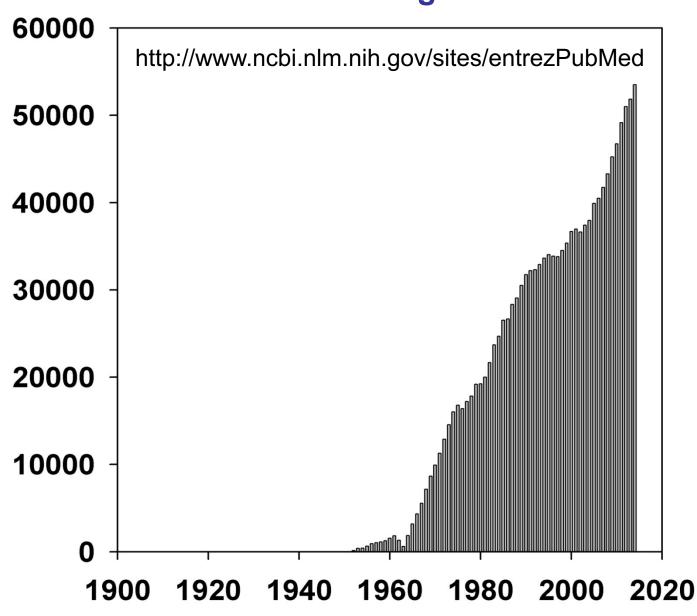
Moleküle, die spezifisch an einen Antikörper (B-Zelle) oder an T- Zellen binden können



## IMMUNOLOGIE: junge Wissenschaft

- Analysiert die Mechanismen, die für Selbst- und Nichtselbsterkennung (1), die Beseitigung der Eindringlinge (2) und den Schutz des Körpers (3) verantwortlich sind.
- Querschnittsfach, d.h. sie spielt in allen klinischen Fachdisziplinen eine Rolle:
  - Dermatologie
  - Neurologie
  - Mikrobiologie: -Impfprophylaxe
  - Hämatologie: Stammzelltransplantation
  - Rheumatologie Autoimmunität
  - Allergologie

## Zahl der wissenschaftlichen Artikel in der Immunologie



## Fachgebiete der Immunologie

#### Infektionsimmunität

Beschäftigt sich mit der Abwehr von Krankheitserregern (Pathogene)

Grundlegende **empirische Beobachtungen** an Überlebenden der großen Epidemien (Pest, Pocken, Cholera, usw.) in dem Mittelalter.

Entwicklung von Impfstoffen

**Neue Aspekte** und Herausforderungen erschienen Ende des XX. und Anfang der XXI Jahrhunderts:

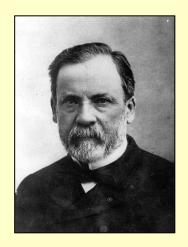
- neue Virusinfektionen (HIV, Ebola, Grippe, COVID),
- mykotische Infektionen, bakterielle Infektionen (TB, Legionella),
- antibiotische Resistenz
- Immunschwäche

#### Geschichte

- Athen, 5. Jahrhundert v.Chr., Thukidites empirische Beobachtungen Pestüberlebende
- Alte chinesische Dokumente über die Pockenimmunität



Edward Jenner (1749 – 1823) Schutzimpfung gegen **Pocken** 



Louis Pasteur (1822-1895) Choleraimpfstoff Impfung gegen Tollwut

## Edward Jenner (1749 - 1823)

- Er war Arzt in Berkeley, Gloucestershire.
- Im Jahre 1796 führte er sein berühmtes Experiment an einem achtjährigen verwaisten Jungen durch. Jenner hat den Eiter, der von einem Kuhpockenpustel auf der Hand eines Milchmädchens genommen wurde, in einen Schnitt auf dem Arm des Jungen eingesetzt. Später infizierte er diesen Jungen mit dem Eiter von einem Pockenpatienten, und der Junge hat die tödliche Krankheit nicht bekommen.
- Dadurch zeigte er, dass der mit Kuhpocken geimpfte Knabe gegen Pocken immun war.
- Er reichte seine These dem Royal Society 1797 ein, aber es wurde nicht akzeptiert, weil seine Ideen zu revolutionär waren und mehr Beweise benötigten. Jenner wiederholte seine Experimente an anderen Kindern einschließlich an seinem eigenen Sohn. Im Jahre 1798 wurden die Ergebnisse schließlich veröffentlicht.
- Damals entstand das Wort "Vaccination" (Impfung) vom lateinischen "vacca" (Kuh).



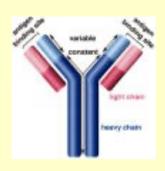


# **Behring 1899-1917 Kitasato 1892-1931**



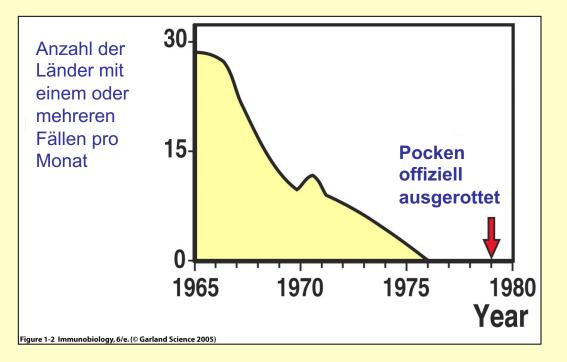


1901 Nobelpreis



Antitoxine, Serotherapie Antikörper

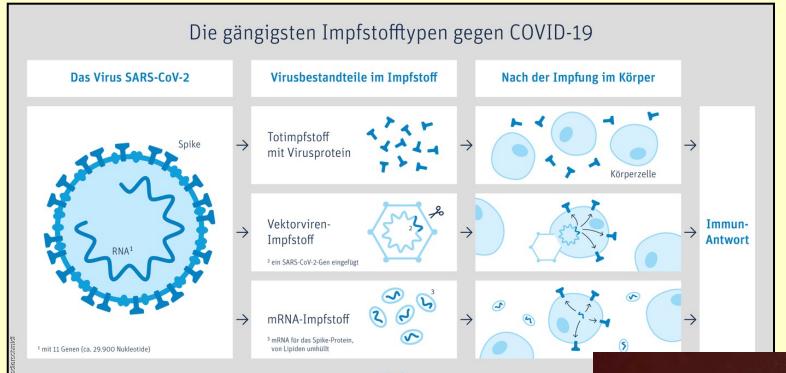
- Nach Impfung mit enem Antigen (Immunisierung) finden sich im Serum Antikörper → Antiserum → passive Immunisierung
- Solche Antikörpergabe bietet nur vorübergehender Schutz





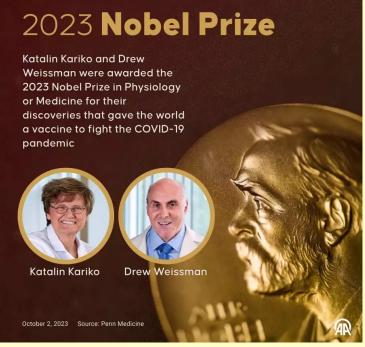
Obwohl Jenner mit seinem gewagten Experiment Erfolg hatte, vergingen fast zwei Jahrhunderte, bis die Schutzimpfung gegen Pocken überall auf der Welt eingeführt war.

1979 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schließlich bekannt, die Pocken seien ausgerottet, was zweifellos den größten Triumph der modernen Medizin darstellt.



Quelle: vfa

## Die neue Impfstoffe: SARS-CoV2



## Fachgebiete der Immunologie

#### Tumorimmunität

Die Forschung der Tumoren seit mehr als ein Jahrhundert hat die allgemeine Tumortherapie nicht lösen, ABER

die Entdeckung des Haupthistokompatibilitätssystems (HLA oder MHC) inizierte die Entwicklung der modernen Immunologie

Neue gezielte Immuntherapien der Tumoren

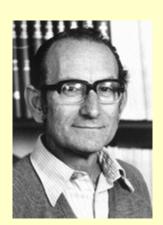
die Entdeckung von Immunregulation, immunsuppression → regulatorische T- und B-Zellen

→ Checkpoint-Inhibitoren

### Nobelpreis 1984

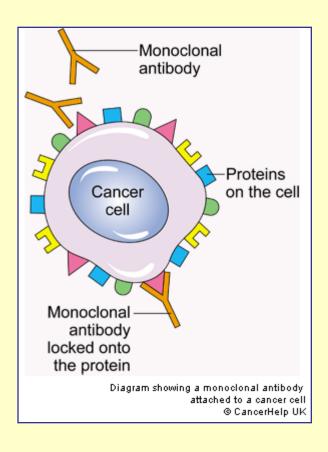
- G. Köhler (1946-1995)
- **C.** Milstein (1927-)







## Monoklonale Antikörper



## Fachgebiete der Immunologie

#### Transplantation Immunität

Die ersten Tierexperimente mit Tumortransplantation erklärten den genetischen Hintergrund der Transplantationsablehnung und die Wechselbeziehung zwischen den **Blutgruppen** und der **Gewebetoleranz** (Gorer, 1927).

Ein neues immunologisches Konzept entwickelte sich in der Biologie und der Medizin: das Immunsystem ist für die **Differenzierung zwischen** körpereigenen- und fremden Strukturen verantwortlich.

Das Abwehrsystem muss auch körpereigene funktionslose oder tote Zellen beseitigen, entstehende Tumorzellen unschädlich machen.

**Heute**: Toleranzinduktion nach Organtransplantationen

→ Immunsuppression

## Aktuelle Forschungsthemen der Immunologie

- Zelluläre und molekulare Immunität
- T und B-Zell Untergruppen, Funktionen
- TcR, BcR, MHC, Zytokine, Immunglobuline
- Autoimmunität ←→ Toleranz Induktion

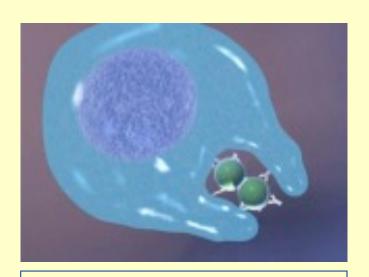
- Immunologische Biotechnologie
- Notwendig bei der individuellen Diagnose und der Behandlung → monoklonale Antikörper Therapie
- Neue labordiagnostische Methoden und Verfahren

## 1908 Nobelpreis

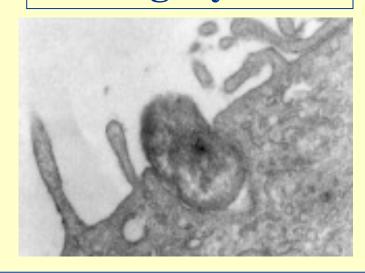
Mechnikow

1845-1916

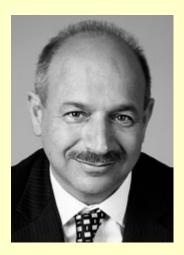




**Phagozytose** 



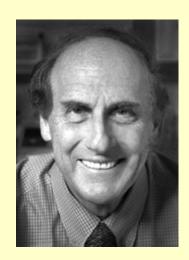
#### Nobelpreis 2011



**Bruce A. Beutler** 



Jules A. Hoffmann



Ralph M. Steinman

Für Toll-like Rezeptoren und

**Dendritische-Zellen** 

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann "for their discoveries concerning the activation of innate immunity" and the other half to Ralph M. Steinman "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity".

## Aufbau des Immunsystems

## Die Bestandteile des Immunsystems

- Organe
- Zellen
- Moleküle

**Funktionen** 

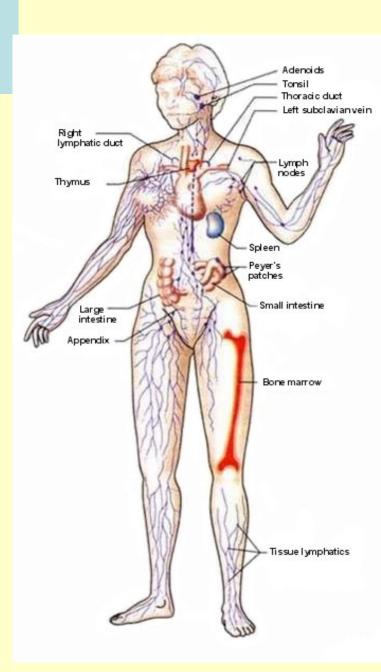
strukturelles und funktionales Netzwerk

## Merkmale des Immunsystems

- Komplexes System, aus verschiedenen Arten von unbeweglichen und beweglichen Zellen und Molekülen, verteilt über den gesamten Körper (2-3kg)
- <u>Dynamisch</u>: Zellteilung und Zelltod, Veränderungen durch Differenzierung, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen
- Wird durch den Eintritt fremder Substanzen (<u>Antigene</u>) in den Wirtsorganismus stimuliert (<u>Aktivierung</u>)
- Seine Funktion besteht in der <u>Beseitigung</u> dieser Substanzen

### Was gehört zum Immunsystem?

- Mit einer Masse von 2-3 kg gehört das Immunsystem zu den großen Organen
- Die Immunzellen und Gewebe sind im gesamten Organismus verteilt
- Komplex wie das Nervensystem



#### **Funktion**

- Zentrale Funktion ist die Erkennung der eigenen und fremden Moleküle:
- → den Körper vor infektiösen (Viren, Bakterien und Parasiten) und neoplastischen (Tumoren) Gefahren zu schützen
- → die fremden Moleküle beseitigen
- → TOLERANZ gegen eigene Strukturen

## Arten von Immunsystemen

Im Laufe der Evolution haben sich **drei Arten** von Immunsystemen zur Bekämpfung der infektiösen Agenzien herausgebildet:

- Angeborene (nichtspezifische) Immunität: uraltes Abwehrsystem während der Evolution, nicht antigenspezifisch, (schon bei wirbellose Tiere -Invertebraten).
- <u>Erworbene oder adaptive (spezifische) Immunität</u>: Neudifferenziertes Abwehrsystem, <u>antigenspezifisch, immunologisches Gedächtnis,</u> typisch für Wirbeltiere (Vertebraten) inklusive des Menschen.
- <u>Natürliche Immunität</u> (Übergang zwischen den angeborenen und adaptiven Systemen)

In höheren Organismen (wie z.B. der Mensch) wirken <u>die oben genannten</u> <u>Systeme</u> in einer engen <u>Zusammenarbeit</u> und <u>Ergänzung</u> zusammen.

## Die Zellen des Immunsystems



#### Angeborenes:

- Granulozyten
   (Neutrophile,
   Eosinophile, Basophile)
- Mastzellen
- Monozyten, Makrophagen
- Dendritische Zellen
- Follikuläre dendritische Zellen (FDC)
- NK-Zellen



- NKT Zellen,  $\gamma \delta T$ -Zellen
  - B1-Zellen

#### Adaptives (Spezielles):

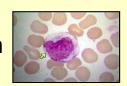
- B2-Lymphozyten
- → Plasma- Zellen
- T-Lymphozyten:

helfer T-Zellen - Th, zytotoxische T-Zellen - Tc Regulatorische T-Zellen - Treg

## Funktionelle Aufteilung der Zellen des Immunsystems

1. Antigenpräsentierende Zellen: = APC

"professionell" – dendritische Zellen (DC), Makrophagen, B-Zellen "transitorisch" – aktivierte Endothelzellen

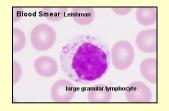


2. Antigen-erkennende Zellen: T- und B-Lymphozyten mit antigenspezifischen Rezeptoren

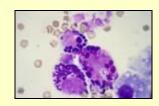


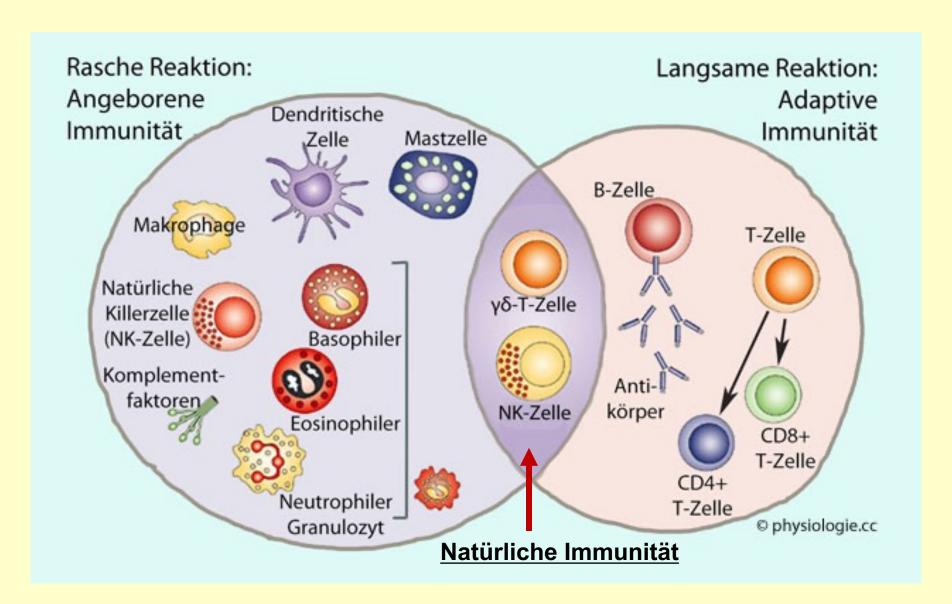
Spezifische: T-zytotoxische- und Helfer T-Zellen, Plasmazellen

Angeborene: NK-Zellen (LGL), Granulozyten, Mastzellen, Monozyten /Makrophagen

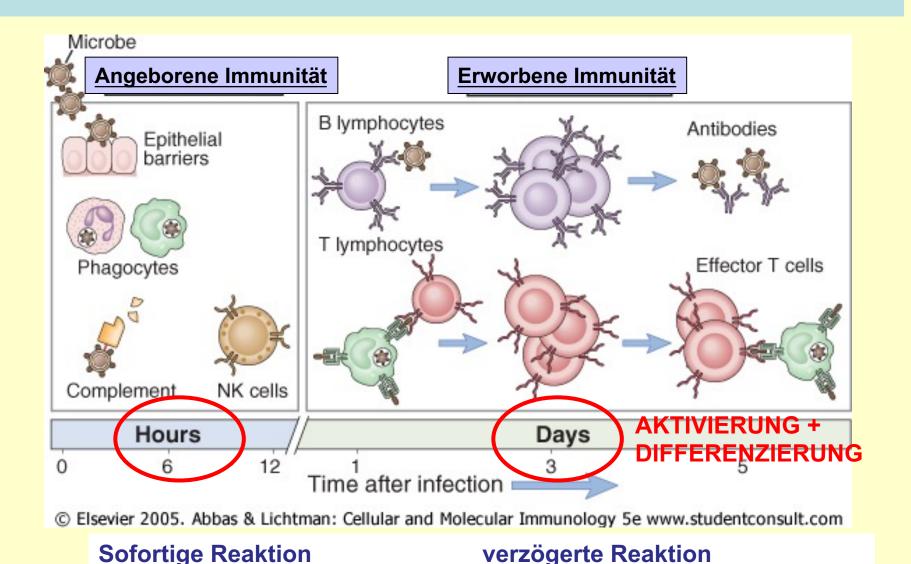




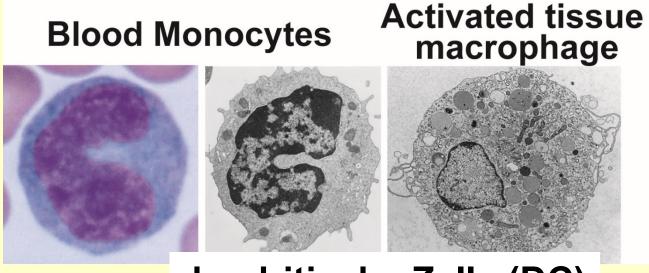




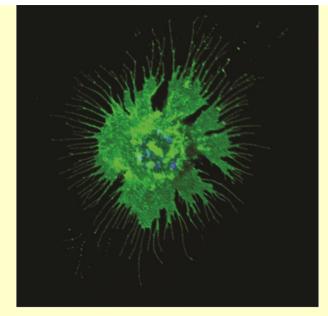
#### Kinetik der angeborenen und erworbenen Immunität



#### Antigenpräsentierende Zellen: = APC



dendritische Zelle (DC)



## **Angeborene Immunität**

## Erworbene Immunität

#### **Molekulare Komponenten**

Komplementfaktoren und ihre Rezeptoren

**Hitze-Schockproteine** 

Fc-Rezeptoren, TLR entzündliche Zytokine, Histamine

#### Zelluläre Komponenten

Granulozyten Monozyten / Makrophagen, dendritische Zellen (DC), NK-Zellen

#### **Molekulare Komponenten**

Antikörper (Immunglobuline)

MHC (HLA)

T-Zell-und B-Zell-Rezeptoren

Lymphozyten:

lymphatische Zytokine Zelluläre Komponenten

**B-Zellen**. Plasmazellen Th, Tc, Treg Zellen

#### **Funktionseigenschaften**

nicht antigenspezifisch

kein immunologisches Gedächtnis schnelle Reaktion

ist aktiv unabhängig vom Erreger lineare Verstärkung der Reaktion

**Funktionseigenschaften** antigenspezifisch

immunologisches Gedächtnis

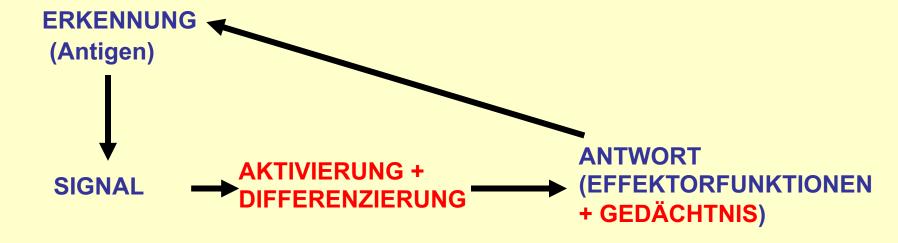
aktiviert nach einer Latenzperiode

exponentiale Verstärkung der Reaktion

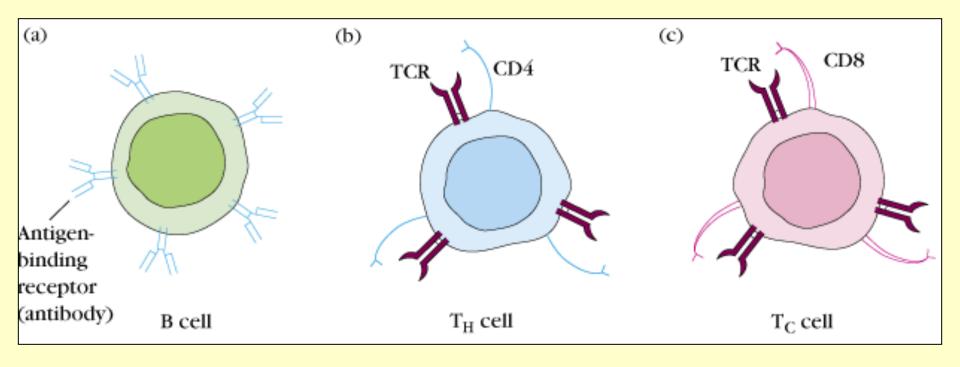
#### Aktivierung der angeborenen Immunität



#### Aktivierung der erworbenen Immunität

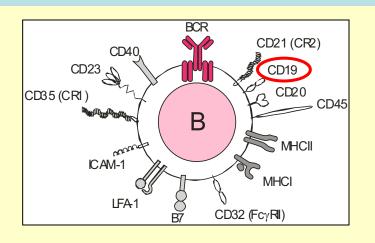


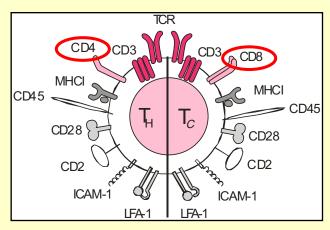
# Die Zellen des adaptives Immunsystems: Lymphozyten



## CD Markers der Lymphozyten:

"Differenzierungscluster"



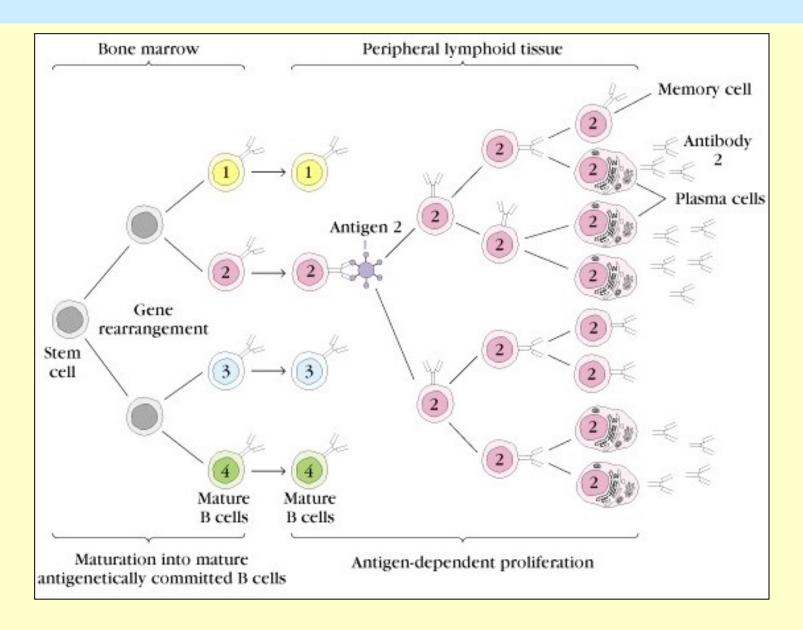


Zellgruppen können auf Grund des selben Zelloberflächenmoleküls "CD"-s differenziert werden.

Diese Moleküle werden mit den Buchstaben "CD" und einer Zahl beschrieben, zum Beispiel CD1 oder CD2.

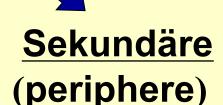
Die Anzahl der CD-Antigene ist heute mehr als 340. Die Liste der wichtigsten CD-Antigene findet sich in Handbüchern.

# Lymphozytendifferenzierung



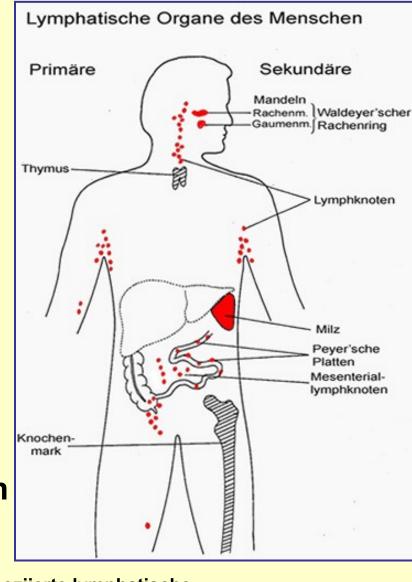
# Organe des Immunsystems





- Knochenmark
- Thymus
- (Embryonale Leber)

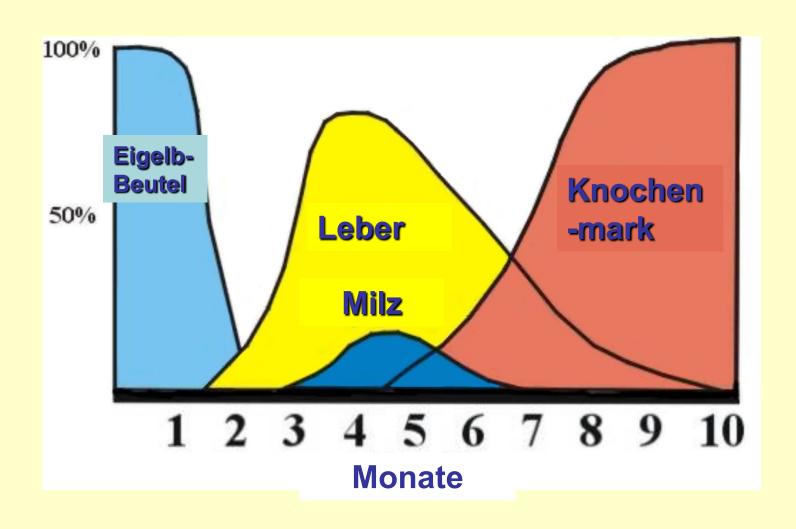
- Lymphknoten
- Milz
- MALT (mucosaassoziierte lymphatische Gewebe)
- SALT (hautassoziierte lymphatische Gewebe)



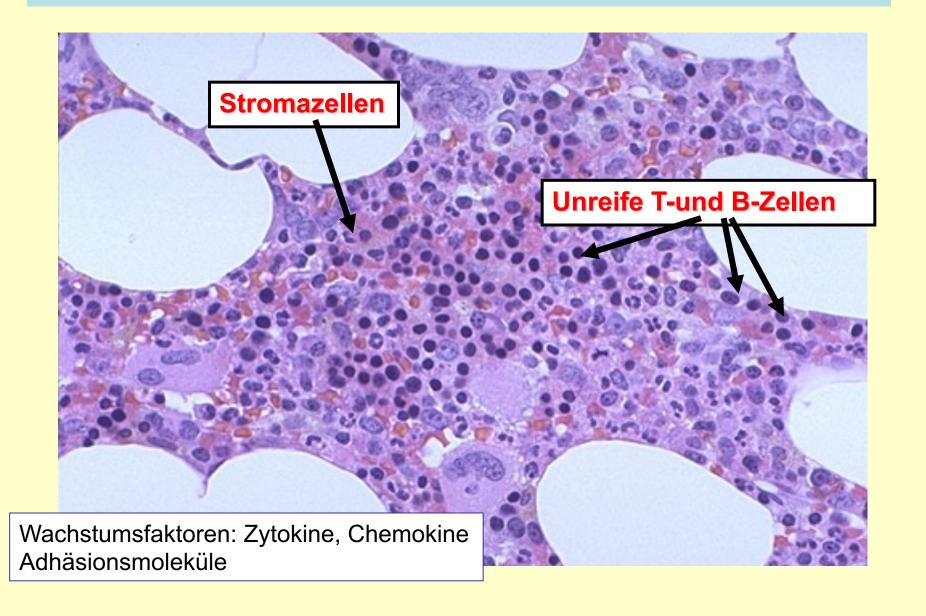
# Primäre lymphatische Organe

Knochenmark Thymus

### Hämatopoese im embryonalen Leben



# Knochenmark (HE)

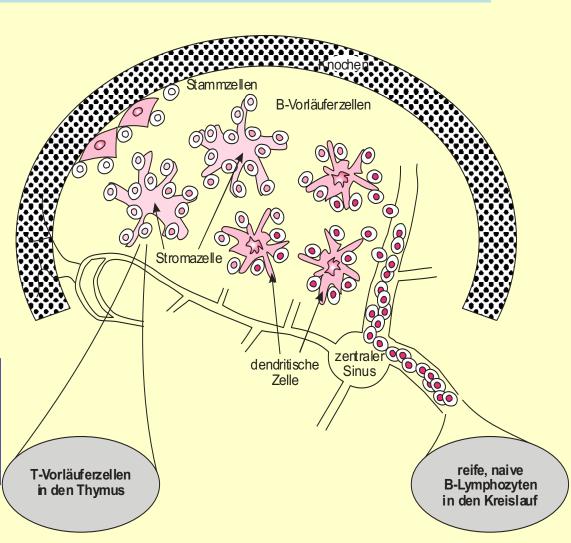


## Die Entwicklung der Lymphozyten im Knochenmark

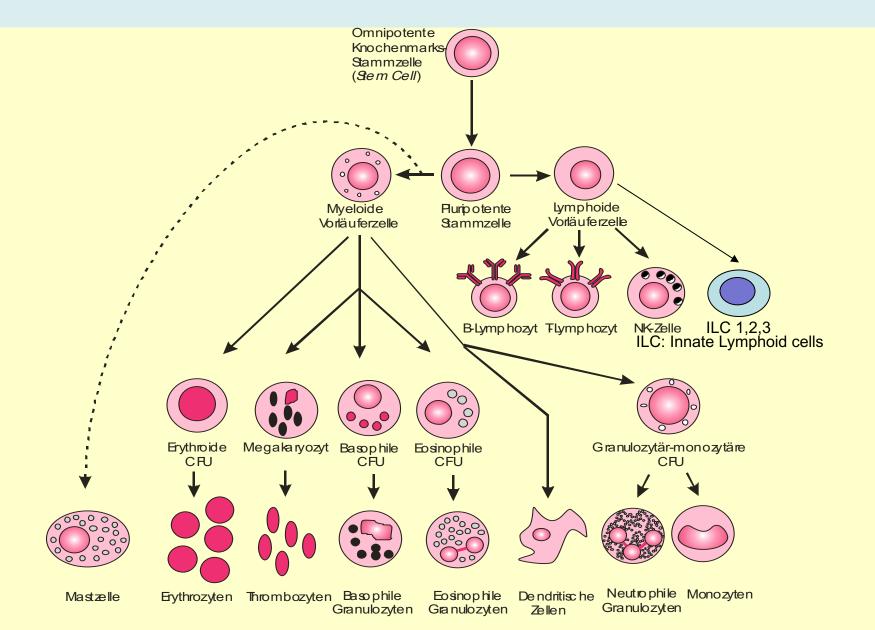
Reife, naive B-Zellen, und T-Vorläuferzellen stammen aus dem Knochenmark

Die T-Vorläuferzellen wandern sich dann im Thymus um ihren Reifung dort zu beenden

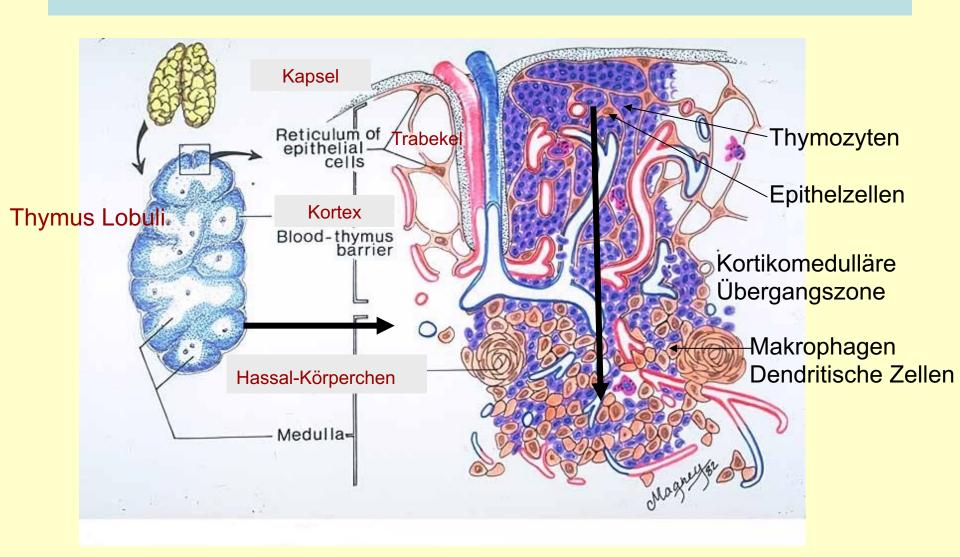
Stromazelle: Wachstumsfaktoren: Zytokine, Chemokine Adhäsionsmoleküle



#### Stammbaum der Zellen des Immunsystems



## Struktureller Aufbau des Thymus



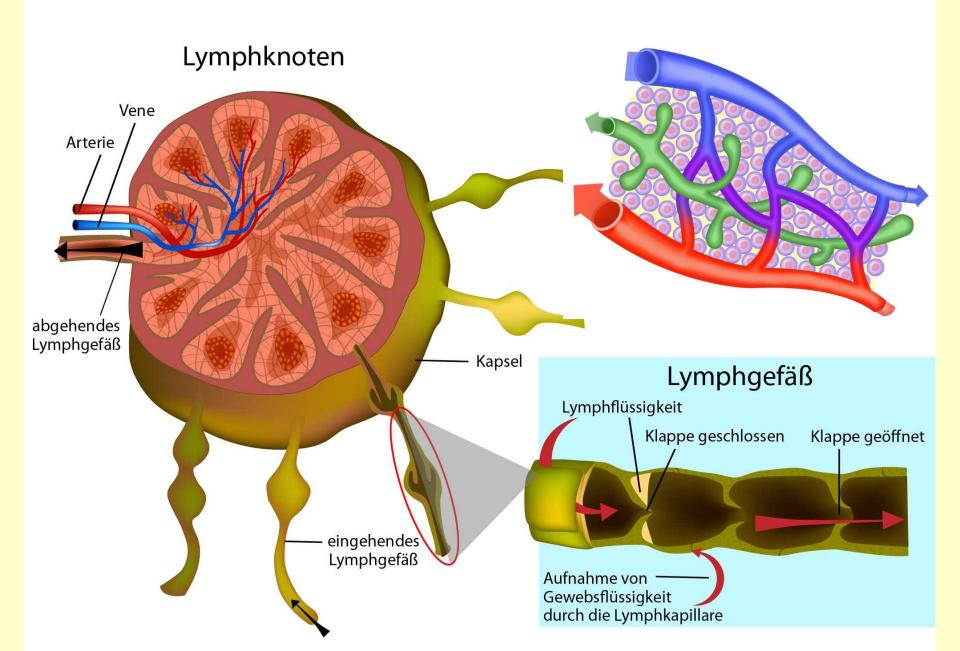
# Periphere (sekundäre) lymphatische Organe

Lymphknoten

Milz

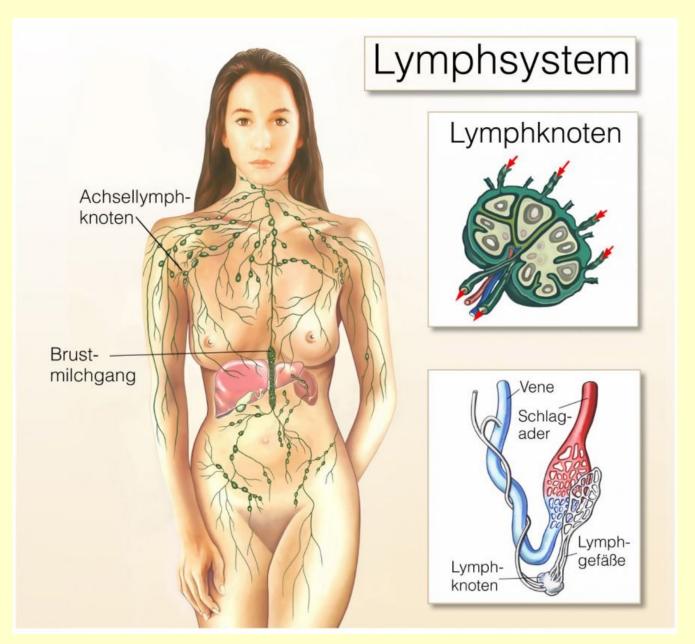
MALT, SALT

#### DAS LYMPHSYSTEM



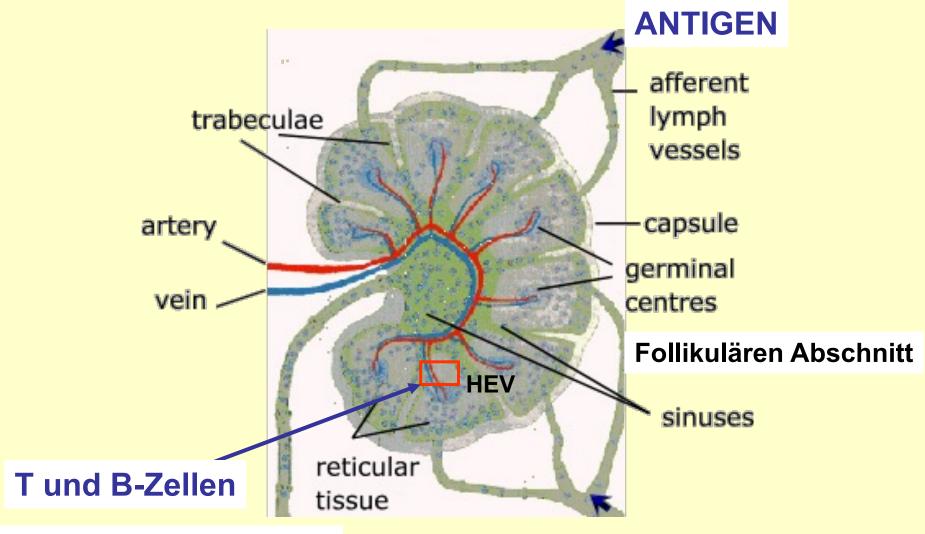
# Das Lymphsystem

- Das Lymphsystem ist ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems.
- Das fein verästelte Netzwerk verläuft wie ein Kanalsystem parallel zu den Blutgefäßen.
- Es transportiert überschüssige Stoffe ab und filtert zugleich Krankheitserreger und Fremdpartikel aus.
- Deswegen schwellen bei manchen Erkrankungen auch die Lymphknoten an.
- Tatsächlich ist Lymphe eine wässrige, gelblich gefärbte Substanz. Sie durchfließt in meterlangen, feinsten Kanälchen den ganzen Körper.
- Lymphe entsteht aus nährstoffreichem Blutplasma. Beim Übergang aus den arteriellen in die venösen Blutgefäße verbleiben etwa 10 Prozent des Blutplasmas in den Zellzwischenräumen. Das sind immerhin etwa zwei Liter pro Tag. Diese Überreste bezeichnet man als Gewebsflüssigkeit.



Bei Brustkrebs schwellen die Lymphknoten in den Achselhöhlen an (sogenannte Wächterlymphknoten) © Henrie | AdobeStock

## Antigen gelangt Lymphknoten mit Lymphe



Parafollikulären Abschnitt

## Der Lymphknoten

#### **Der Kortex:**

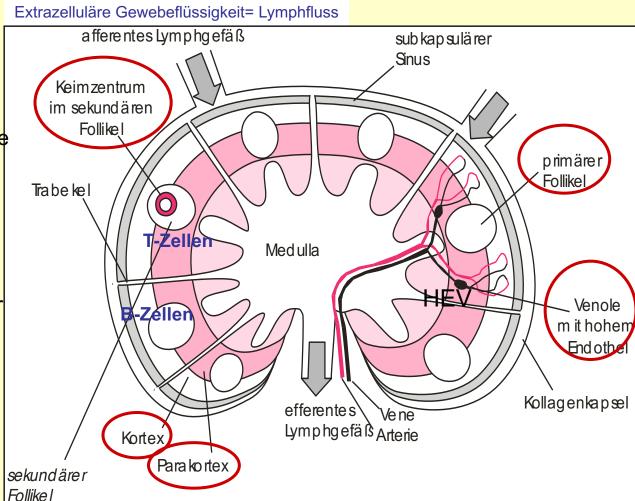
In den **primären Follikeln** sind hauptsächlich B-Zellen und Makrophagen lokalisiert. In den **sekundären Follikeln** findet die Proliferation der **aktivierten B-Zellen** statt.

#### **Der Parakortex**:

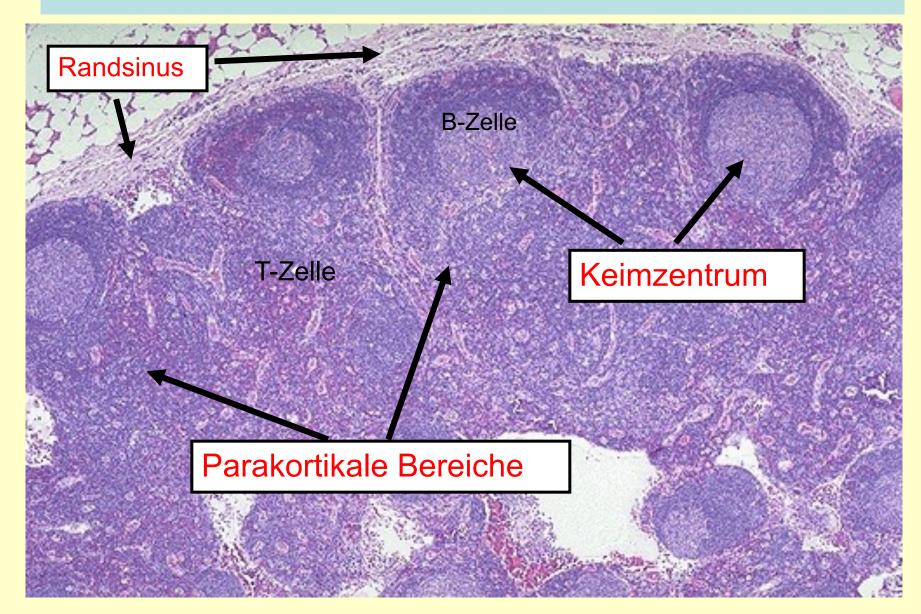
**T-Zellen** befinden sich in dieser Region.

#### Die Medulla:

Überwiegend sind in dieser Region **Makrophagen** und Antkörper-produzierende **Plasmazellen** vorhanden.



# Lymphknoten (HE)



#### Die Milz

#### **Anatomie:**

Sie ist von einer Organkapsel umgeben und hat keine lymphatische Zirkulation

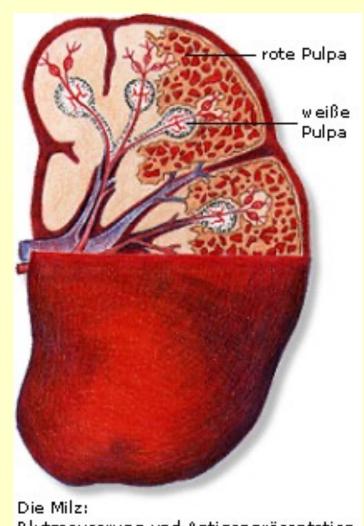
Weiße Pulpa (lymphatische Zellen)

Rote Pulpa (Blutzellen, Makrophagen, Plasmazellen)

#### **Funktionen**

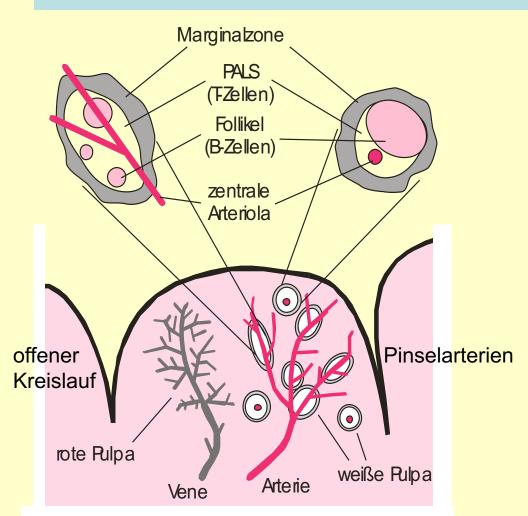
Abbau der überalterten oder durch Membran- und Enzymdefekte geschädigte Blutzellen

Blutbildung im embryonalen Alter Prägung der Lymphozyten und Leukozyten ( für die spezifische und unspezifische Abwehr)



Blutmauserung und Antigenpräsentation

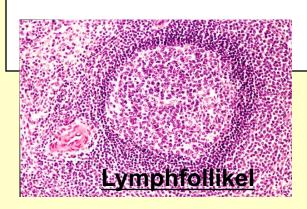
#### Struktur der weißen Pulpa in der Milz

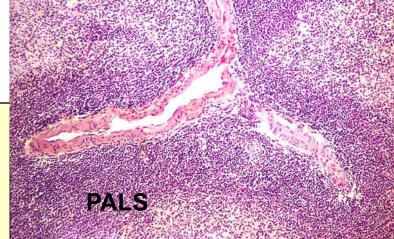


- -PALS: -periarterioläre Lymphozytenscheiden
- Die zentralen Arteriolen sind von PALS-Regionen umgeben (T-Zellen)
- Die lymphatischen Follikeln
   (B-Zellen) befinden sich neben der PALS-Region

#### Die weiße Pulpa

- besteht aus Immunzellen, welche Arteriolen umkleiden; man unterscheidet
- periarterielle lymphatische Scheiden (PALS), die vor allem aus T-Lymphozyten bestehen und die Zentralarterien (siehe unten) umgeben, und
- <u>Lymphfollikel (Malphigi-Körperchen, Milzfollikel)</u>, die vorwiegend aus B-Lymphozyten bestehen und sich dort befinden, wo sich die jeweiligen Zentralarterien in Pinselarteriolen aufspalten (siehe unten);

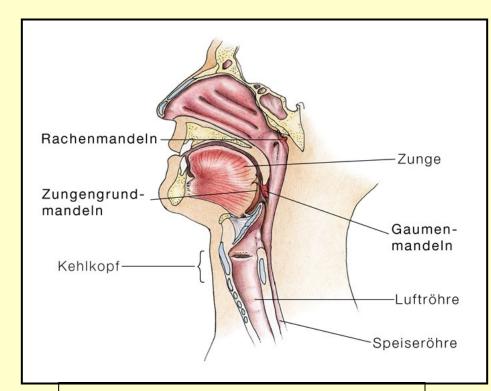




# MALT: Mucosaassoziierte lymphatische Gewebe (tissue)

- o-MALT: organisierter Form → Immunantwort
- d-MALT: diffus Effektor Gewebe
- GALT-Mukosa des Darmtraktes (gastrointestinaler Trakt)
   Blinddarm, Peyer-Plaques in Dünndarm
- BALT-Mukosa in den Bronchien (respiratorischer Trakt)
- UALT- urogenitaler Trakt
- Tonsillen: Waldeyerscher Rachenring: Nasopharyngeal-assoziierte lymphatische Gewebe (NALT)

## Waldeyerscher Rachenring



Nasopharyngeal-assoziierte lymphatische Gewebe (NALT)

- Die Tonsillen oder der lymphatische Ring
- •Der lymphatische Ring besteht aus Rachen-, Zungen- und Gaumenmandeln.
- Er zerstört diejenigen Erreger, die sich aus der Atemluft und über die Schleimhäute im Körper ausbreiten wollen.
- In den Tonsillen finden sich häufiger B-Lymphozyten im Follikeln

# Hautassoziiertes Immunsystem (SIS oder SALT)

#### Spezielle strukturelle Elemente:

- Keratinozyten (Zytokinproduzierung)
- Antigenpräsentierende Zelle : Langerhans-Zellen (dendritische Zellen), Makrophagen
- Effektorzellen:  $\gamma/\delta$  T-Zellen,  $\alpha/\beta$  T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten, Mastzellen

