

Grundlagen der Immunologie

1-2. Vorlesungen

1. Einführung in die Immunologie

Historischer Überblick, Hauptaspekte und Perspektiven in der theoretischen und praktischen Immunologie / Immunbiologie.

2. Aufbau des Immunsystems: Organe, Gewebe, Zellen

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



Direktor: Prof. Dr. Timea Berki

Dozenten: Dr. Ferenc Boldizsár
Dr. Péter Engelmann
Dr. Zoltán Kellermayer



<http://www.immbio.hu>

http://www.immbio.hu/DeutscheVersion/start_de.html

Adresse: 7624, Pécs, Szigeti út 12.

Tel.: 06-72-536-288 Fax.: 06-72-536-289

Empfohlene Literatur

www.immbio.hu

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

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

Charles A Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark Shlomchik: **Immunologie** (Spektrum 2002)

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

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**
 - **ANTIGEN:** - Substanz, die eine spezifische Immunität induzieren kann
 - Moleküle, die spezifisch an einen Antikörper oder an T- Zellen binden können

Fachgebiete der Immunologie

- **Infektionsimmunität**

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

Neue Aspekte und Herausforderungen erschienen Ende des 20. Jahrhunderts: neue Virusinfektionen (HIV, Ebola, Grippe), mykotische Infektionen, bakterielle Infektionen (TB, Legionella), antibiotische Resistenz.

Immundefekte, immunsuppression.

- **Tumorimmunität**

Die Forschung der Tumoren konnte während mehr als ein Jahrhundert die effektive Tumorthherapie nicht lösen, ABER

die **Entdeckung des Haupthistokompatibilitätssystems** (HLA oder MHC) initiierte die Entwicklung der modernen Immunologie.

- **Transplantations 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.

Heute: Toleranzinduktion nach Organtransplantationen

- **Zelluläre und molekulare Immunität**

Th, Tc, Treg, B, NK-Zellen - TcR, BcR, Ig, MHC, Zytokine

- **Immunologische Biotechnologie** - Notwendig bei der individuellen Diagnose und der Therapie

Geschichte

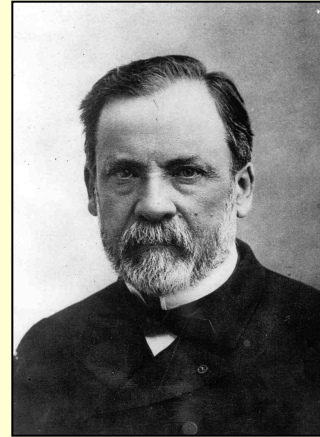
- Athen, 5. Jahrhundert v.Chr., Thukidites - **empirische Beobachtungen** – Pestüberlebende
- Alte chinesische Dokumente über die Pockenimmunität



Edward Jenner

(1749 – 1823)

Schutzimpfung gegen Pocken



Louis Pasteur

(1822-1895)

Choleraimpfstoff

Impfung gegen Tollwut

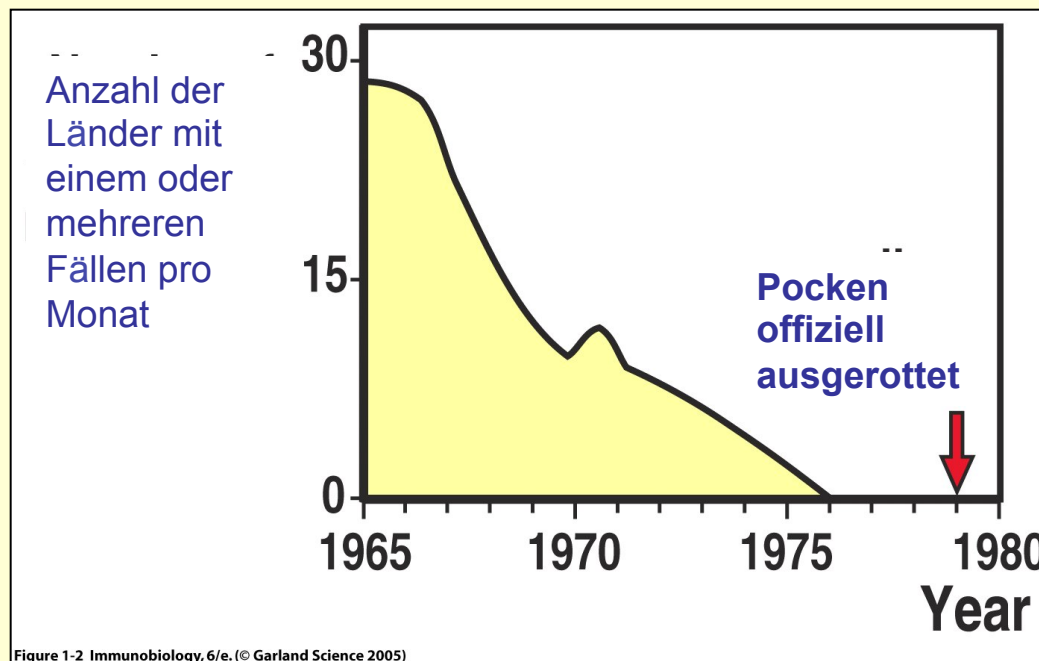
Edward Jenner (1749 - 1823)

- 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).



Figure 1-1 Immunobiology 6/e. © Garland Science 2005





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.

Geschichte

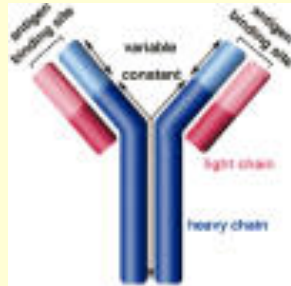
- 1798 Edward **Jenner: Pockenschutzimpfung**
- 1880 Louis Pasteur: entwickelte die grundlegenden Impfstoffe
- 1883 **Elie Mecsnyikov: entdeckte die Phagozytose** und die zelluläre Immunität, 1908 **Nobelpreis**
- 1890 Emil Behring: **Antitoxine**, Serotherapie, 1901 **Nobelpreis**
- 1894 Jules Bordet: **Komplement**, Bacteriolysis, 1919 **Nobelpreis**
- 1900 Paul Ehrlich: **Seitenketten-Theorie**, 1908 **Nobelpreis**
- 1900 Karl Landsteiner: **A, B, O Blutgruppen**, 1930 **Nobelpreis**
- 1902 Charles Richet & Paul Portier: **Anaphylaxis**, 1913 **Nobelpreis**
- 1905 Clemens von Pirquet & Schick Béla: Serumkrankheit
- 1921 Carl Prausnitz & Heinz Küstner: Hautreaktionen
- 1921 Albert Calmette & Camille Guerin: BCG Schutzimpfung
- 1923 Gaston Ramon: Diphtheria anatoxin
- 1938 Arne Tiselius & Elvin Kabat: globuläre Natur der Antikörper
- 1942 Freund Gyula: Adjuvation
- 1942 Karl Landsteiner & Merrill Chase: zelluläre Immunität
- 1944 Peter Medawar & Macfarlane Burnet: erworbene **Toleranz**, 1960 **Nobelpreis**

Behring 1899-1917

Kitasato 1892-1931



1901 Nobelpreis

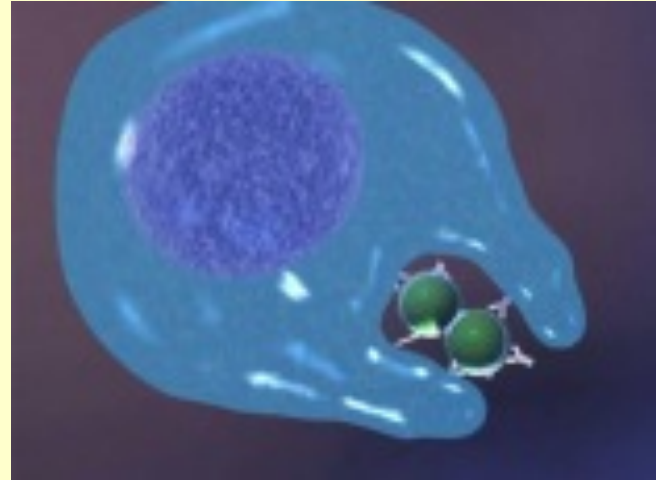


**Antitoxine,
Serotherapie
Antikörper**

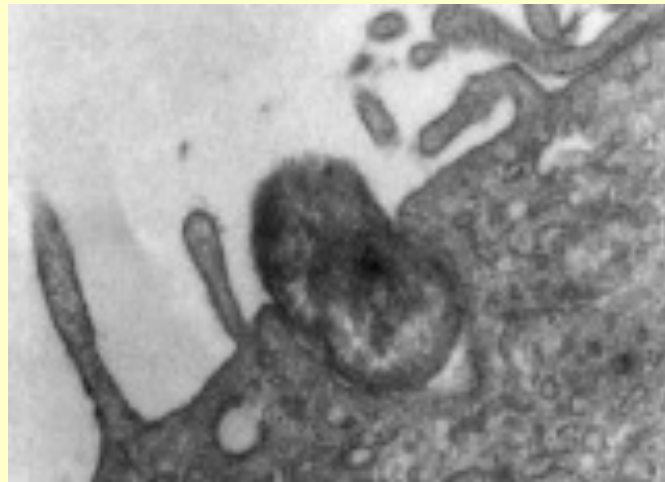
Mechnikow

1845-1916

1908 Nobelpreis

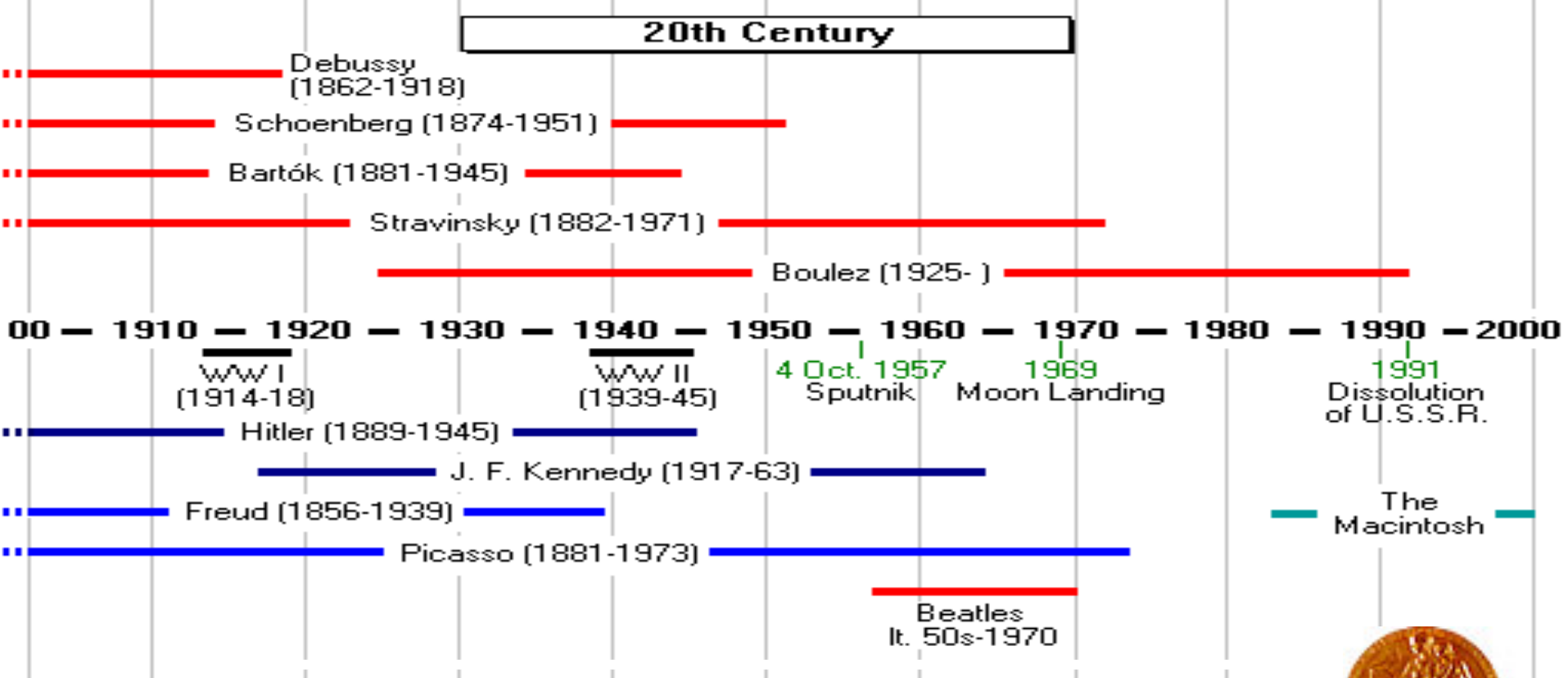


Phagozytose



Geschichte

- 1948 Astrid Fagraeus: Antikörperproduktion in Plasmazellen
- 1952 Ogdon Bruton: menschliches Agammaglobulinemia
- 1953 Pierre Grabar & C.A. Williams: Immunelektrophorese, Immunoglobuline Heterogenity
- 1955 Niels Jerne & Macfarlane Burnet: klonale Selektionstheorie, Burnet 1960 **Nobelpreis**, Jerne 1984 **Nobelpreis**
- 1958 Jacques Dausset: Histokompatibilitäts-Antigene, 1980 **Nobelpreis**
- 1959 Rodney Porter & Gerald Edelman: Antikörperstruktur, 1972 **Nobelpreis**
- 1974 Rolf Zinkernagel & Paul Daugherty: MHC-Restriktion, 1996 **Nobelpreis**
- 1977 Rosalyn Yalow: RIA (*RadioImmunoAssay*), 1977 **Nobelpreis**
- 1980 George Snell, Jean Dausset, Baruj Benacerraf: MHC-Rolle und Strukturen, 1980 **Nobelpreis**
- 1975 Georges Koehler & Cesar Milstein: monoklonale Antikörper, 1985 **Nobelpreis**
- 1987 Susumu Tonegawa: Ig Gen-rearrangement, 1987 **Nobelpreis**
- 1991 E. Donnall Thomas & Joseph Murray: Transplantationsimmunologie, 1991 **Nobelpreis**



Nobelpreis-Träger der Immunologie

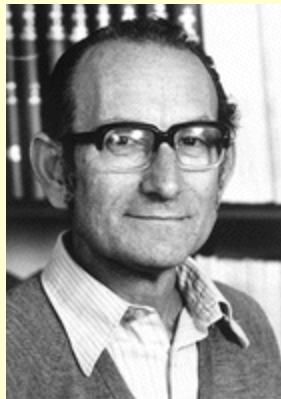


- | | | | |
|--|--|-------------------------------|---|
| <p>Behring
1901</p> <p>Koch 1905</p> <p>Mecsnyikov
1905</p> | <p>Bordet
1919</p> <p>Landsteiner
1930</p> | <p>Burnet
1960</p> | <p>Benacerraf
1980</p> <p>Köhler, Milstein
1984</p> <p>Tonegawa
1987</p> <p>Doherty, Zinkernagel 1996</p> |
|--|--|-------------------------------|---|

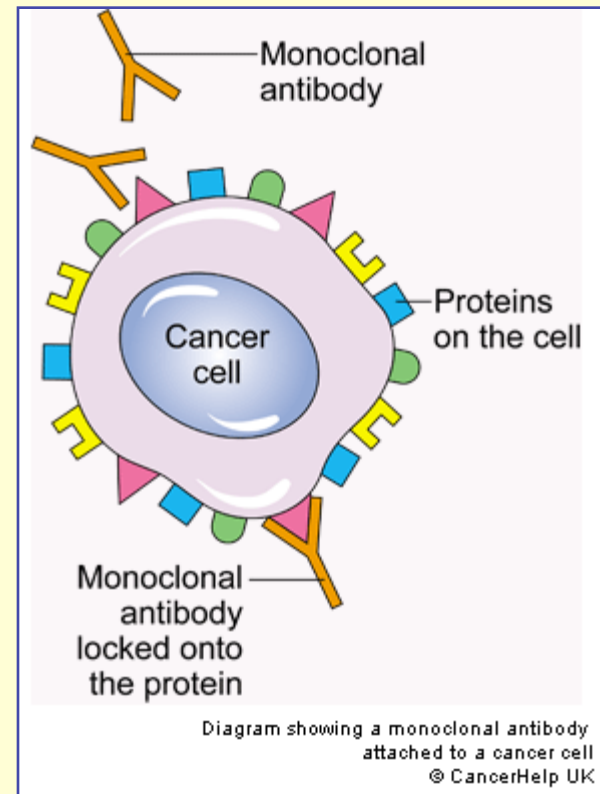
Monoklonale Antikörper

G. Köhler (1946-1995)

C. Milstein (1927-)



Nobelpreis
1984

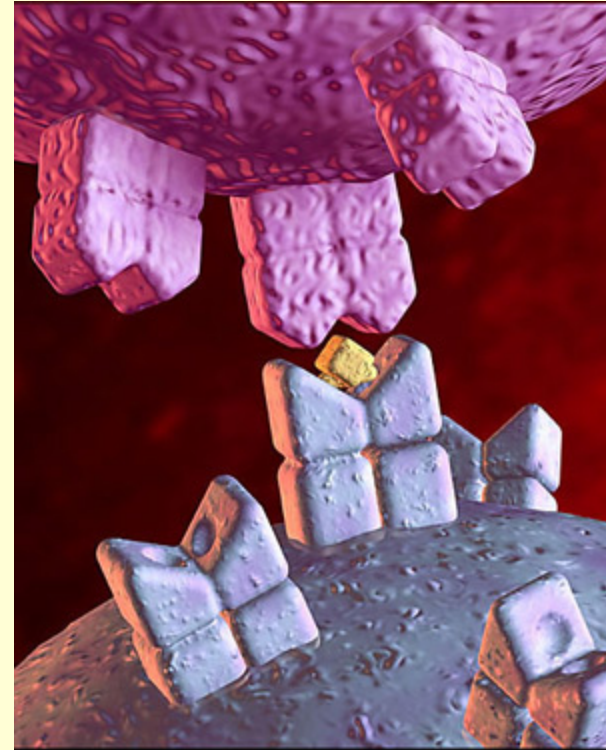




Doherty



Zinkernagel



Nobelpreis 1996



MHC-Restriktion

Business Address

University of Zurich
University Hospital
Department of Pathology
Institute of Experimental Immunology
Schmelzbergstrasse 12
CH-8091 Zürich

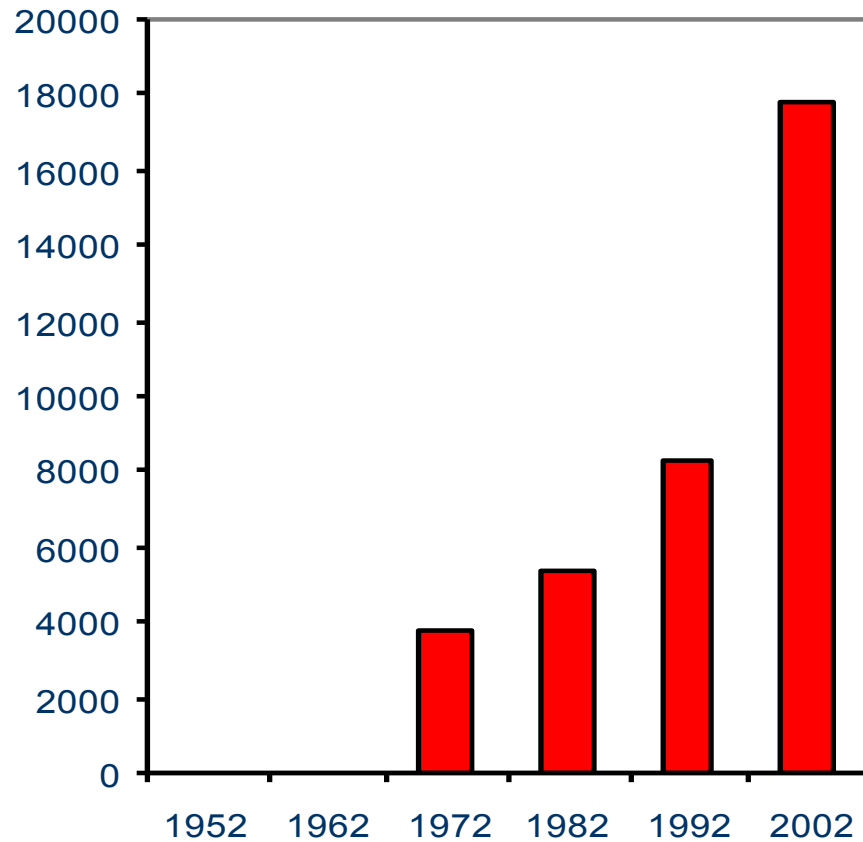
Phone: +41-1-255 29 89

Fax: +41-1-255 44 20

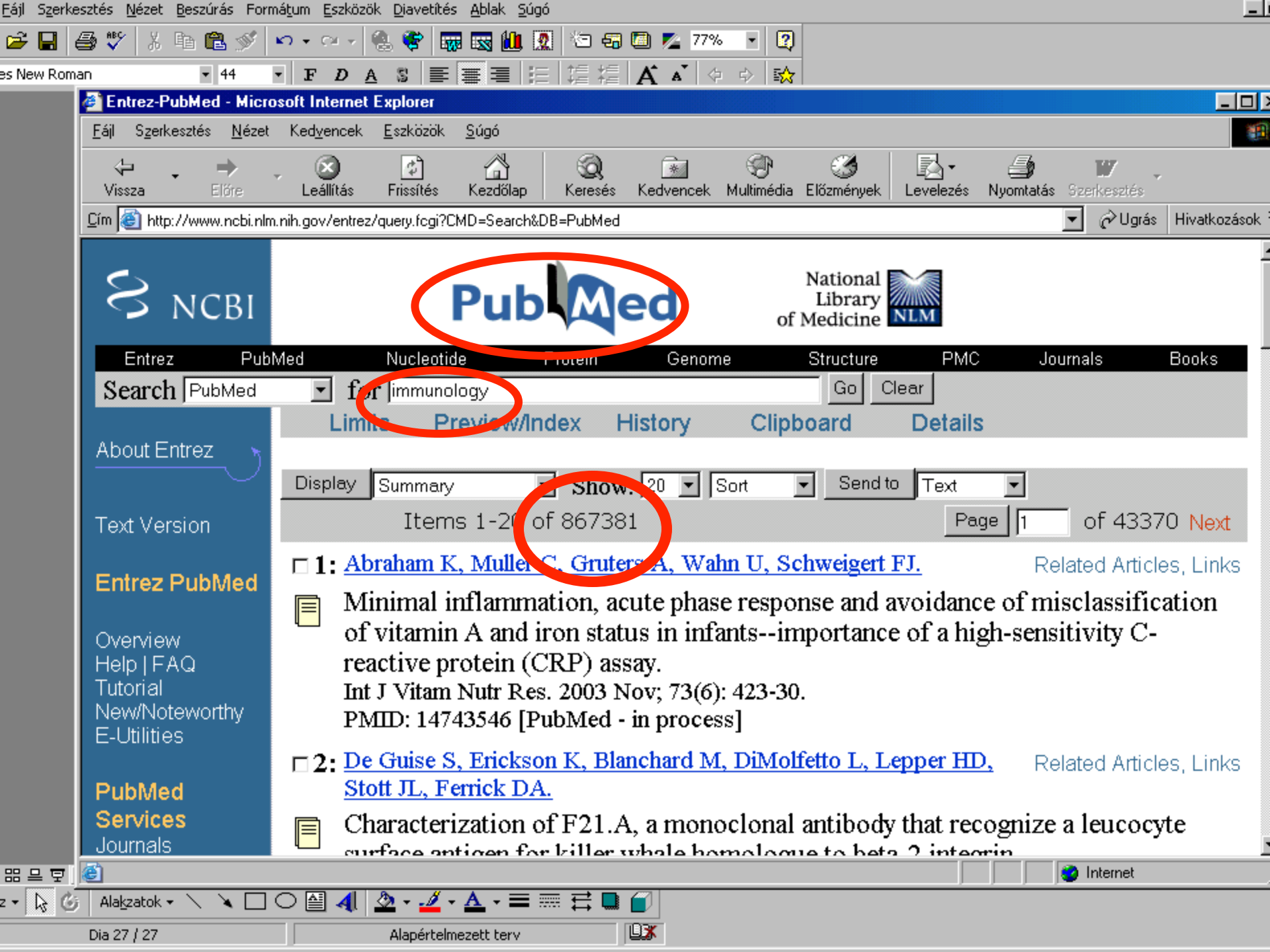
rolf.zinkernagel@pty.usz.ch



Zahl der wissenschaftlichen Artikel in der Immunologie



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrezPubMed>



Entrez PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC Journals Books
Search PubMed for immunology Go Clear

Limit Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show: 20 Sort Send to Text
Items 1-20 of 867381 Page 1 of 43370 Next

1: [Abraham K, Muller C, Gruters A, Wahn U, Schweigert FJ.](#) Related Articles, Links

Minimal inflammation, acute phase response and avoidance of misclassification of vitamin A and iron status in infants--importance of a high-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay.
Int J Vitam Nutr Res. 2003 Nov; 73(6): 423-30.
PMID: 14743546 [PubMed - in process]

2: [De Guise S, Erickson K, Blanchard M, DiMolfetto L, Lepper HD, Stott JL, Ferrick DA.](#) Related Articles, Links

Characterization of F21.A, a monoclonal antibody that recognize a leucocyte surface antigen for killer whale homologue to beta 2 integrin

Aufbau des Immunsystems

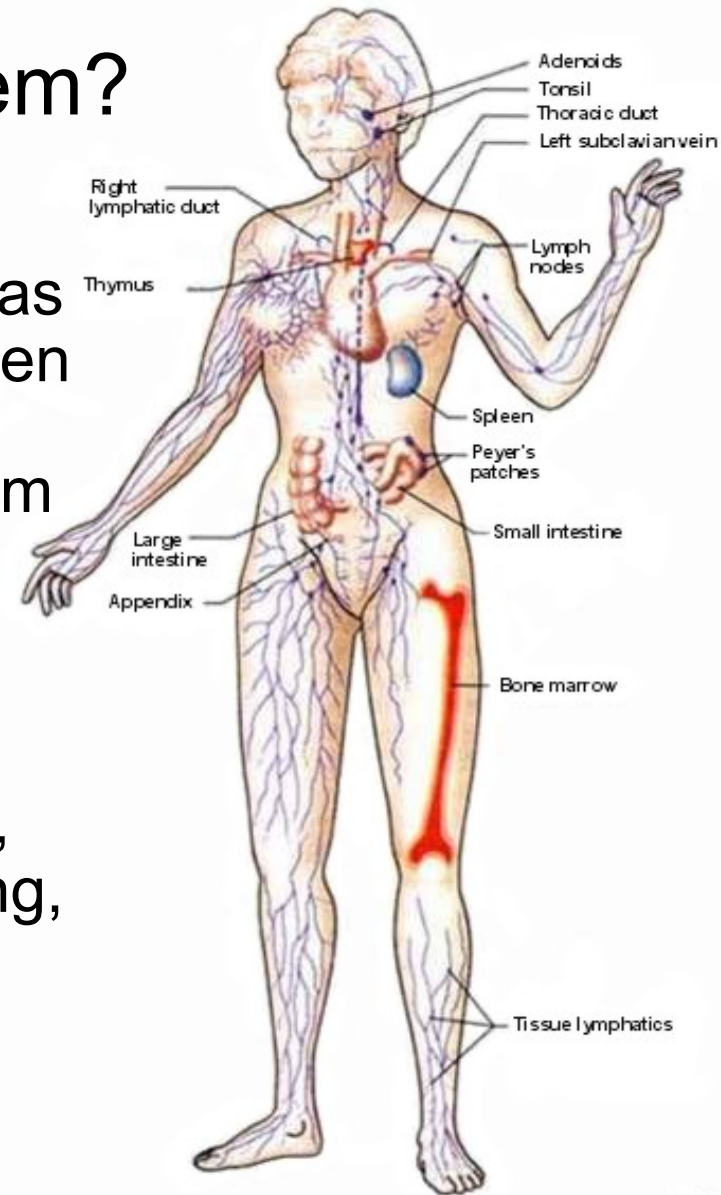
Die Bestandteile des Immunsystems

- Organe
 - Zellen
 - Moleküle
- Funktionen

strukturelles und funktionales Netzwerk

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
- Dynamisch: - Zellteilung und Zelltod, Veränderungen durch Differenzierung, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen



Funktion

- Zentrale Funktion ist die **Erkennung der eigenen und fremden Moleküle:**
 - den Körper vor infektiösen und neoplastischen (Tumoren) Gefahren zu schützen
 - die fremden Moleküle beseitigen

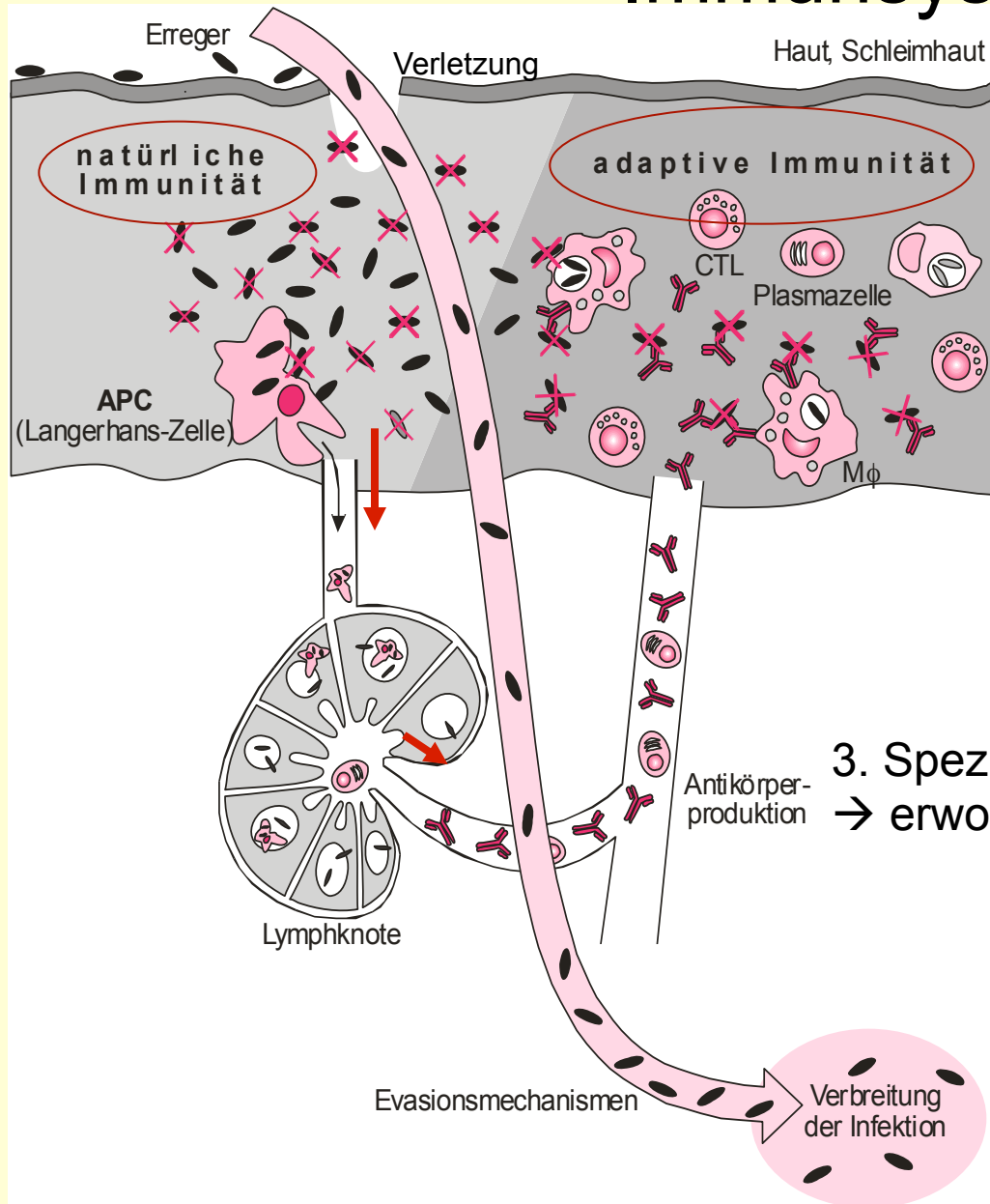
Merkmale des Immunsystems

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

Die drei Verteidigungslinien des Immunsystems:

1. Anatomische Sperren → Barrierefunktion von Haut und Schleimhaut (Mucus)
2. Entzündliche Antwort
3. Spezifische Immunantwort

Die drei Verteidigungslinien des Immunsystems:



1. Anatomische Sperren

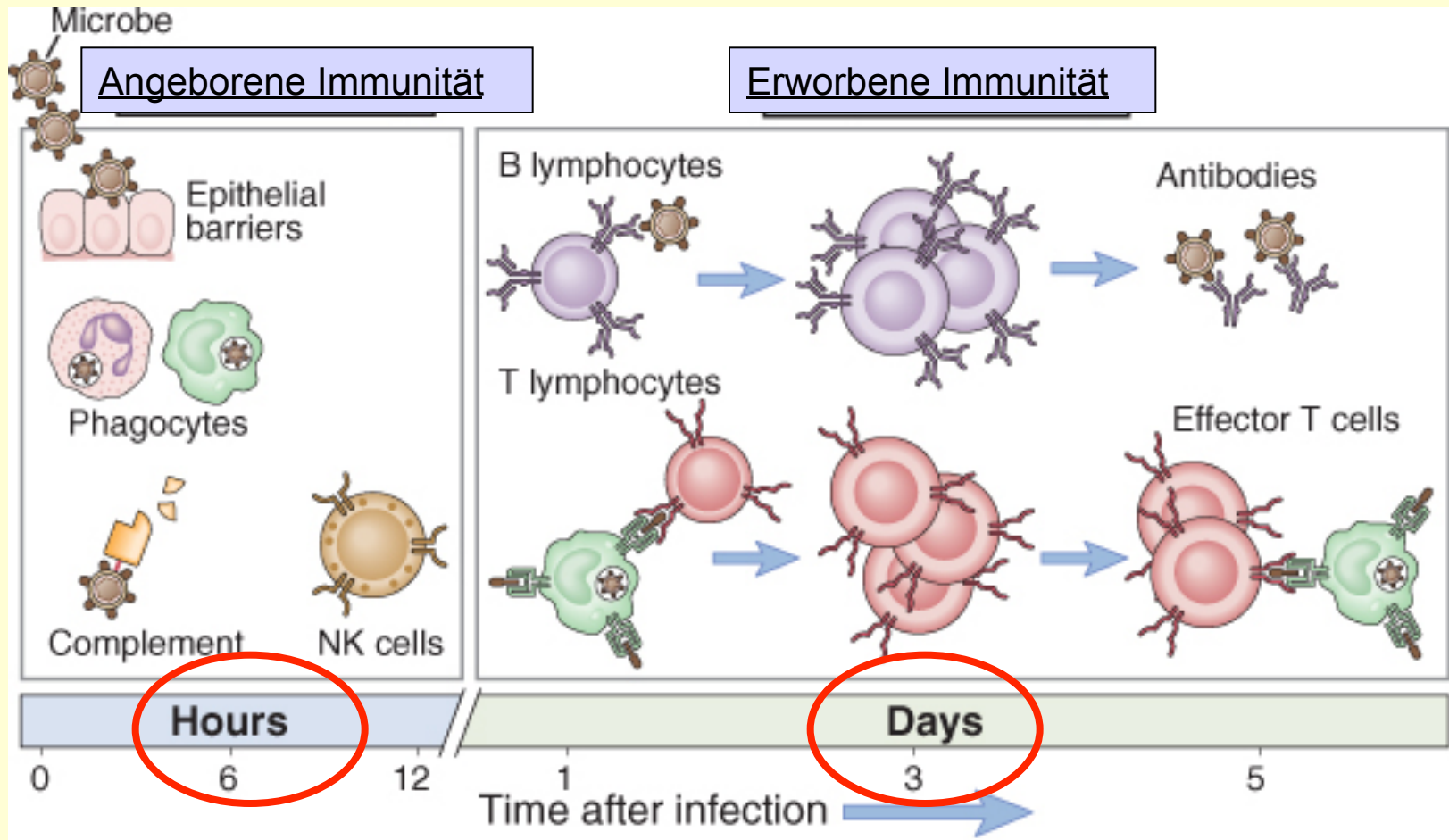
2. Entzündliche Antwort

→ angeborene/natürliche Immunität

3. Spezifische Immunantwort

→ erworbene/adaptive

Kinetik der angeborenen und erworbenen Immunität



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).
- **Natürliche Immunität** (Übergang zwischen den angeborenen und adaptiven Systemen)
- **Erworbene oder adaptive (spezifische) Immunität**: Neudifferenziertes Abwehrsystem, antigenspezifisch, immunologisches Gedächtnis, typisch für Wirbeltiere (Vertebraten) inklusive des Menschen.

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

Angeborene Immunität

Molekulare Komponenten

Komplementfaktoren und ihre Rezeptoren

Hitze-Schockproteine

Fc-Rezeptoren

entzündliche Zytokine, Histamine

Zelluläre Komponenten

Makrophagen, dendritische Zellen (DC)

NK-Zellen

Granulozyten

Funktionseigenschaften

nicht antigenspezifisch

kein immunologisches Gedächtnis

schnelle Reaktion

ist aktiv unabhängig vom Erreger

lineare Verstärkung der Reaktion

Erworbene Immunität

Molekulare Komponenten

Antikörper

MHC

T-Zell-und B-Zell-Rezeptoren

lymphatische Zytokine

Zelluläre Komponenten

Lymphozyten (B, T)

antigenpräsentierende Zellen (DC, FDC)

Funktionseigenschaften

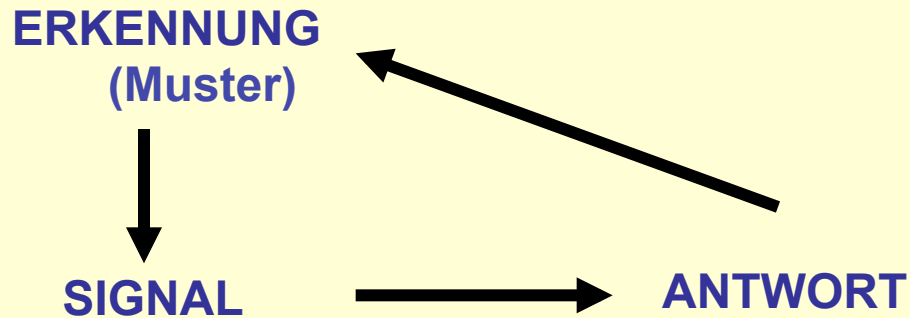
antigenspezifisch

immunologisches Gedächtnis

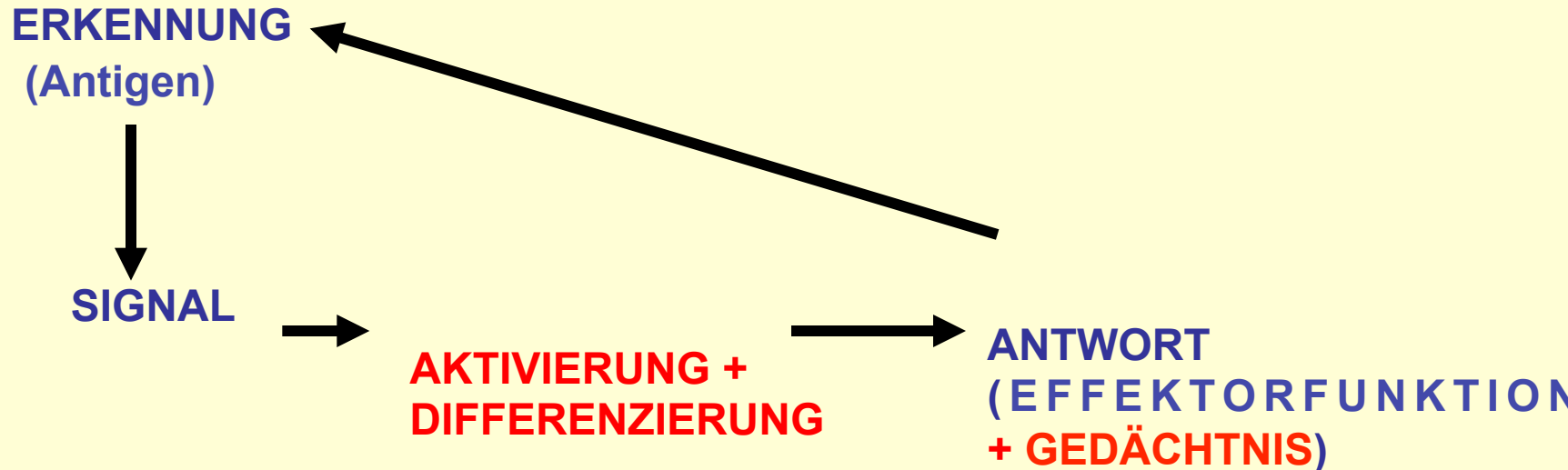
aktiviert nach einer Latenzperiode

exponentiale Verstärkung der Reaktion

Theoretisches Schema der angeborenen Immunität



Theoretisches Schema der erworbenen Immunität



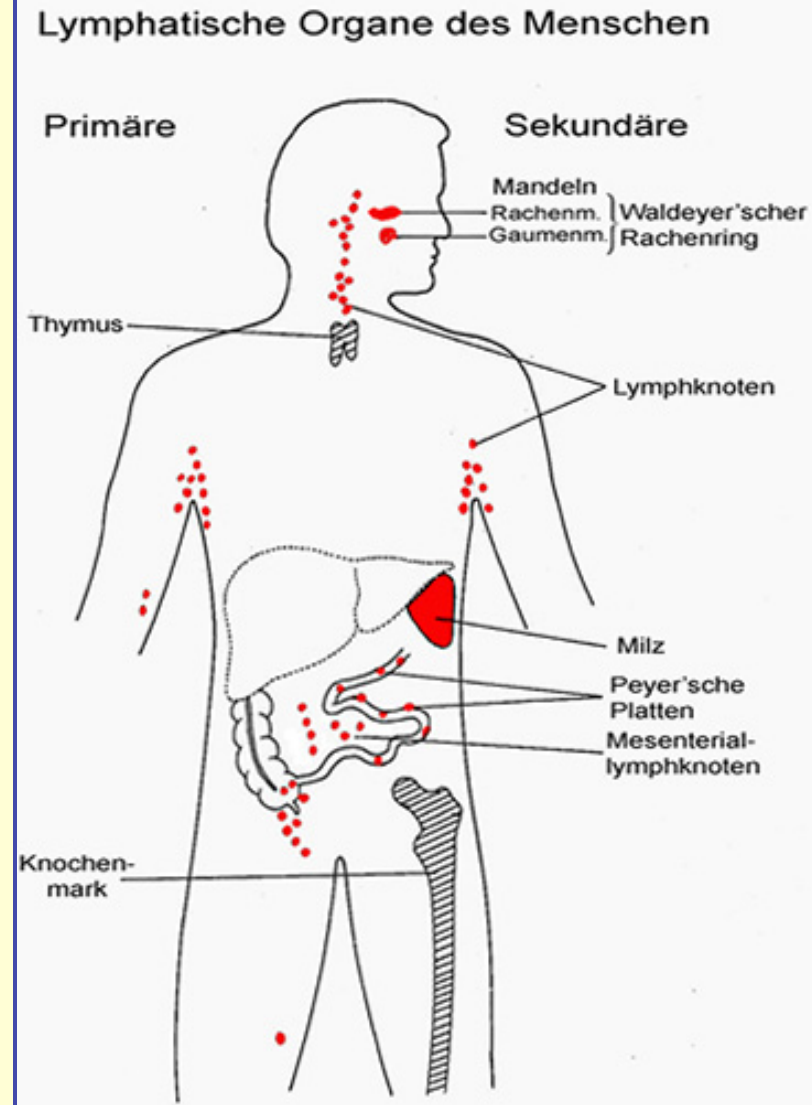
Organe des Immunsystems

Primäre (zentrale)

- Knochenmark
- Thymus
- (Embryonale Leber)

Sekundäre (periphere)

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



Die Zellen des Immunsystems

The diagram illustrates the classification of immune cells. At the top, the title 'Die Zellen des Immunsystems' is centered. Two blue arrows point downwards from this title to two boxes: 'Angeborenes:' on the left and 'Adaptives (Spezielles):' on the right. Below the 'Angeborenes:' box is a large white box containing a list of innate immune cells. Below the 'Adaptives (Spezielles):' box is a large white box containing a list of adaptive immune cells. At the bottom, a box labeled 'Natürliches:' contains 'NKT Zellen, B1-Zellen', with a line connecting it to the 'Angeborenes:' list.

Angeborenes:

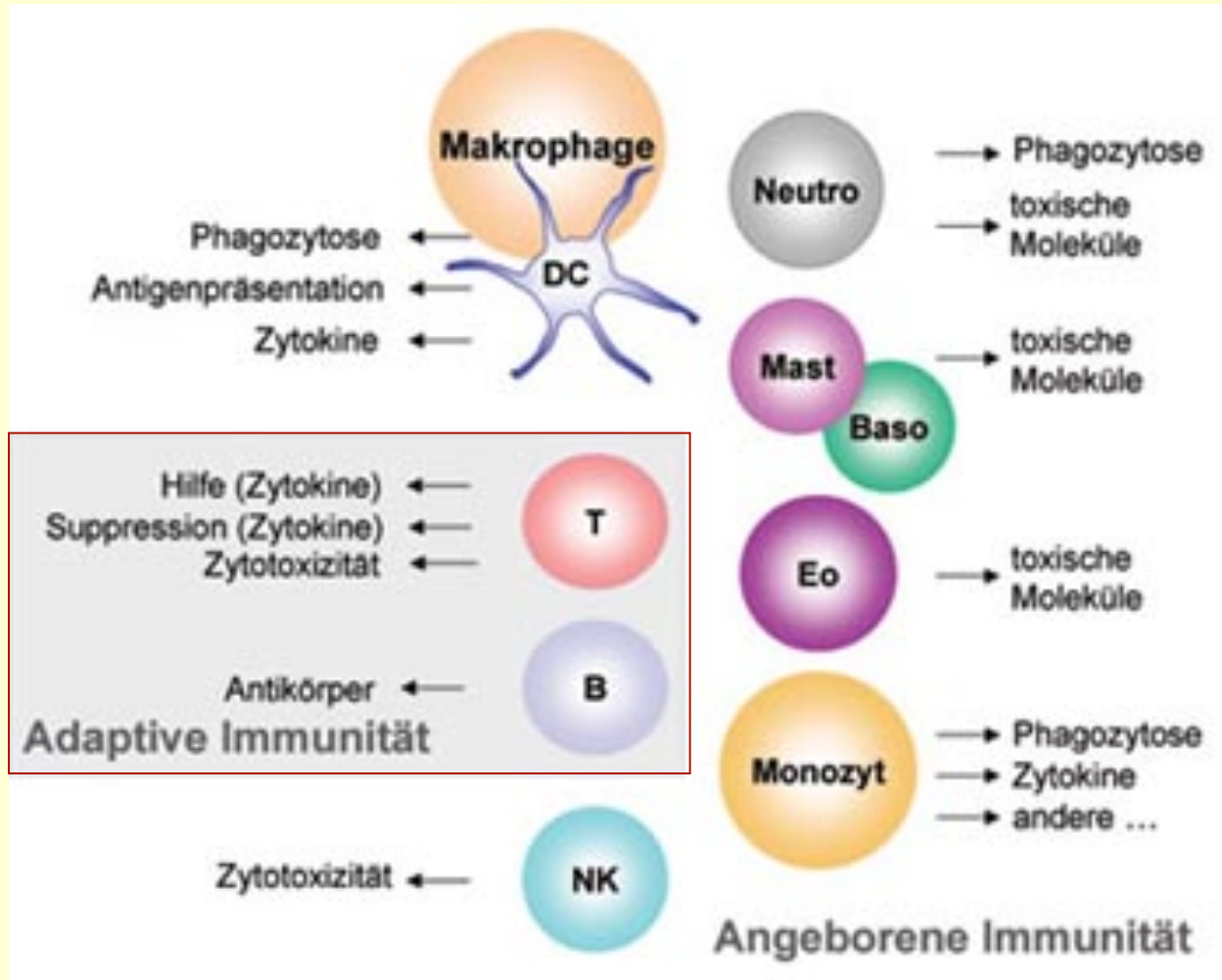
Adaptives (Spezielles):

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

- B-Lymphozyten (Plasma-Zellen)
- T-Lymphozyten: helfer T-Zellen, zytotoxische T-Zellen

Natürliches: NKT Zellen, B1-Zellen

Die Zellen des Immunsystems



Funktionelle Aufteilung der Zellen des Immunsystems

1. Antigenpräsentierende Zellen: = APC

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

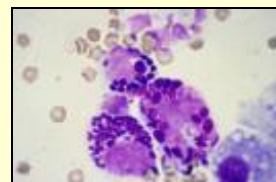
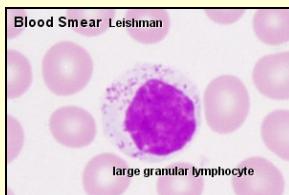


2. Antigen-erkennende Zellen: T- und B-Lymphozyten mit antigenspezifischen Rezeptoren

3. Effektorzellen:

Spezifische: T-zytotoxische- und Helferlymphozyten, Plasmazellen

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



Die Zellen des natürlichen Immunsystems: → Zellen der myeloiden Zell-Linie:

gehören zur angeborenen Immunität, aber erfüllen wichtige Funktionen auch bei der erworbenen Immunität.

Phagozyten-Zellen: Makrophagen und neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen (DC)

Antigenpräsentierende Zellen:

Aktivierte dendritische Zellen und Makrophagen

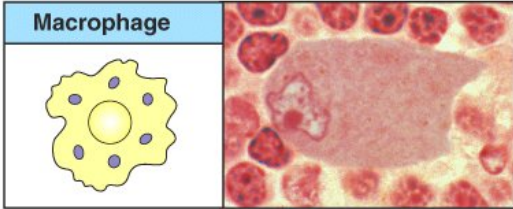

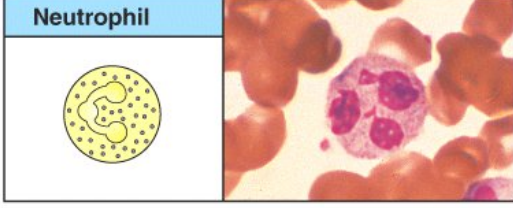
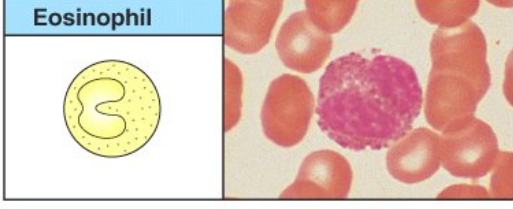


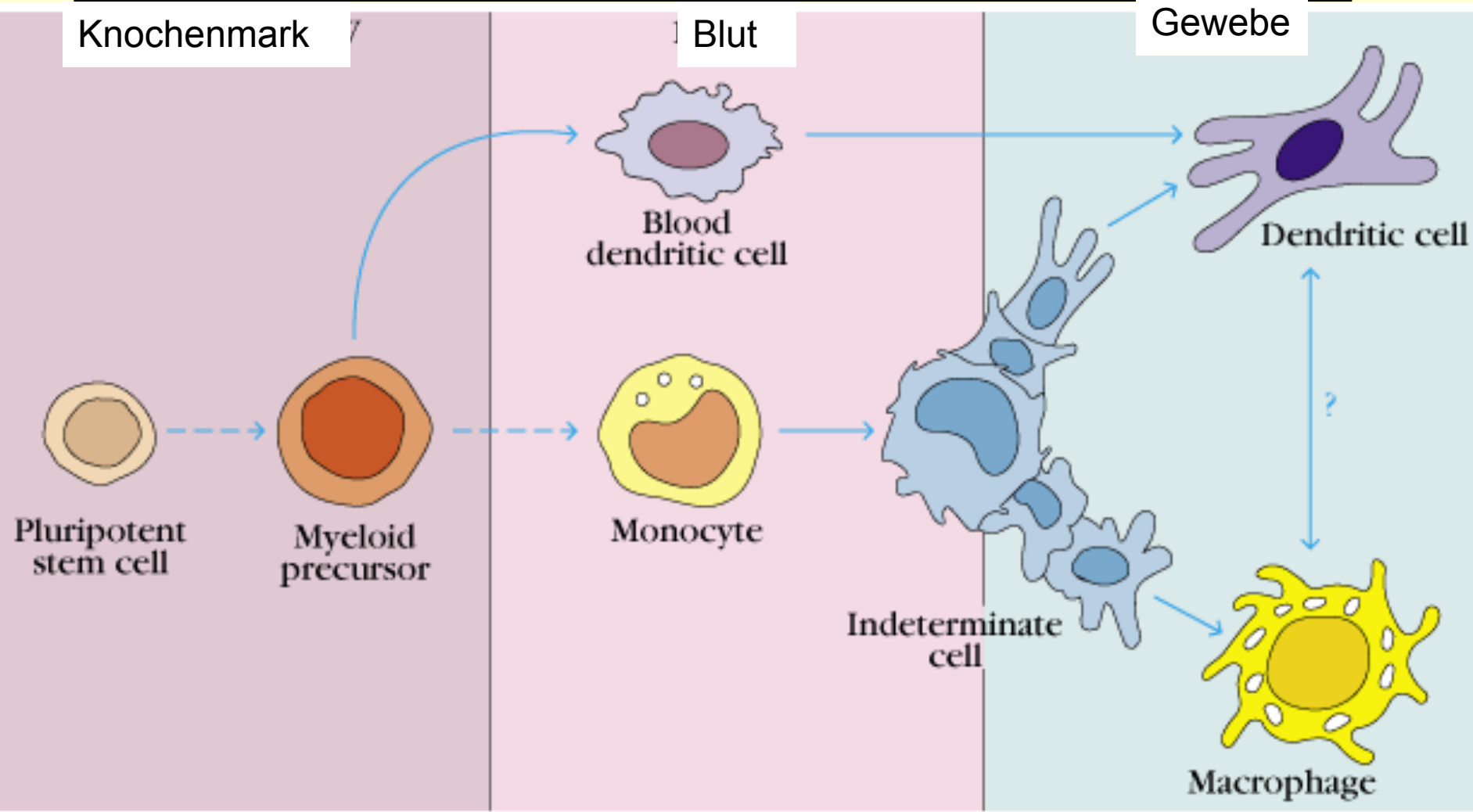
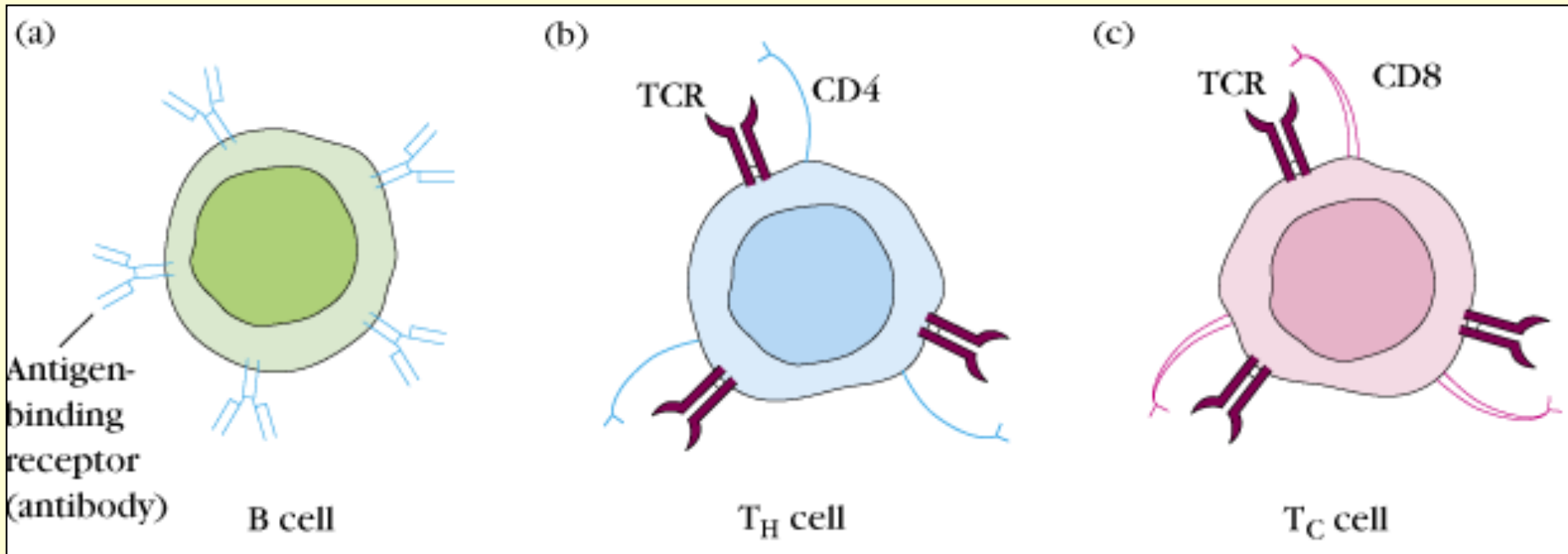
Cell		Activated function
Macrophage		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes
Neutrophil		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
Eosinophil		Killing of antibody-coated parasites
Basophil		Unknown
Mast cell		Release of granules containing histamine and other active agents

Figure 1-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

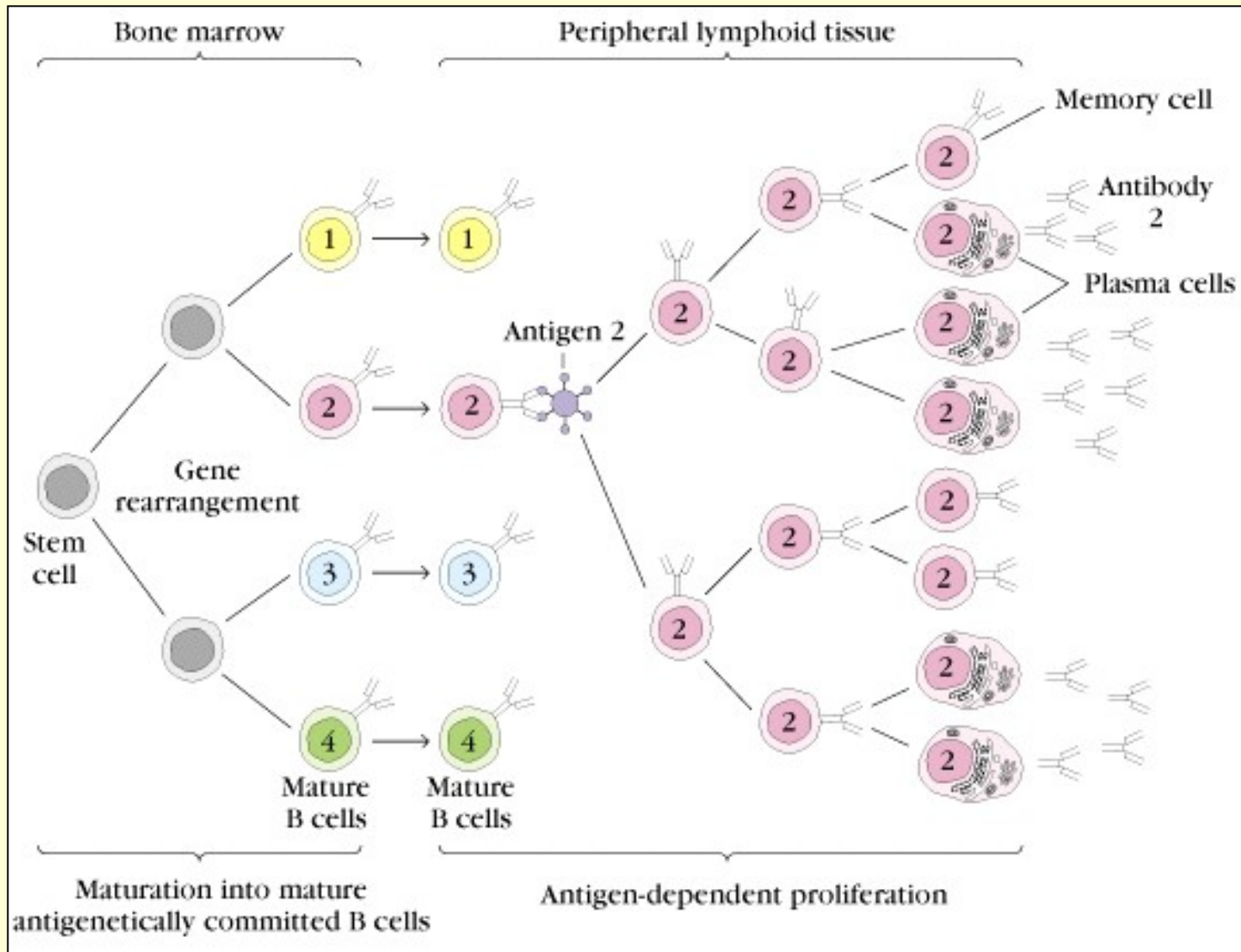
Monozyten - Makrophagen - DC



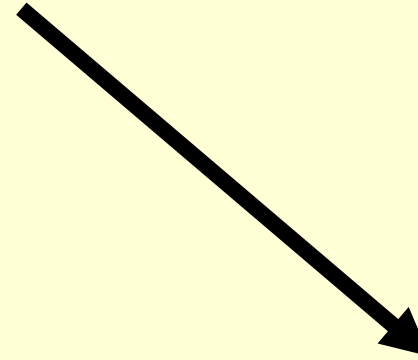
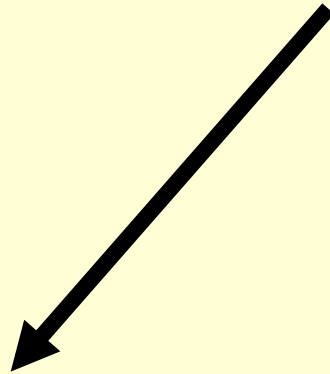
Die Zellen des adaptives Immunsystems: Lymphozyten



Lymphozytendifferenzierung



Immunologische Erkennung mit Erkennungsmolekülen (**Rezeptoren**)



Angeborene Immunität

allgemeine mikrobielle
Molekülmuster

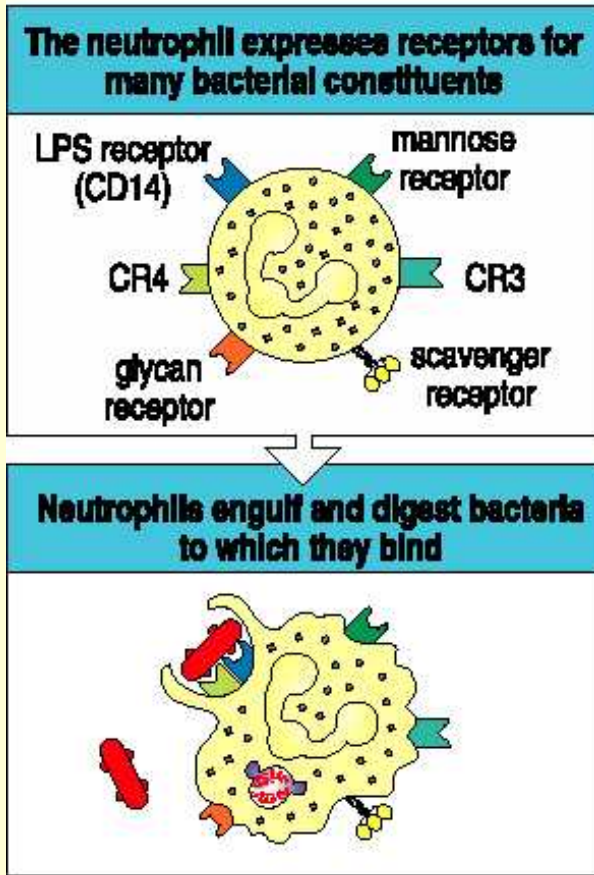
(„pattern recognition receptors“)

Erworbene Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)

Mustererkennungsrezeptoren der Phagozyten-Zellen

Figure 8.8



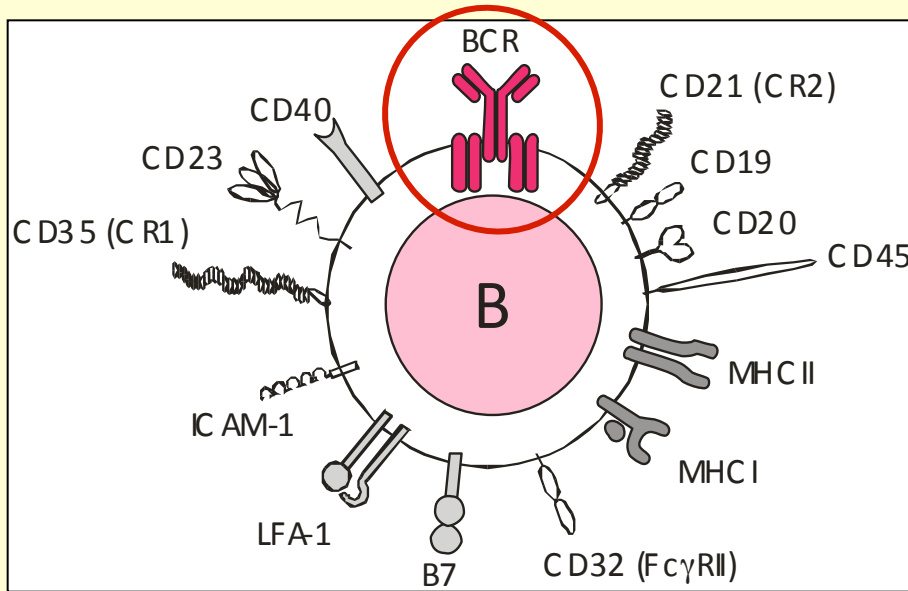
© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

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

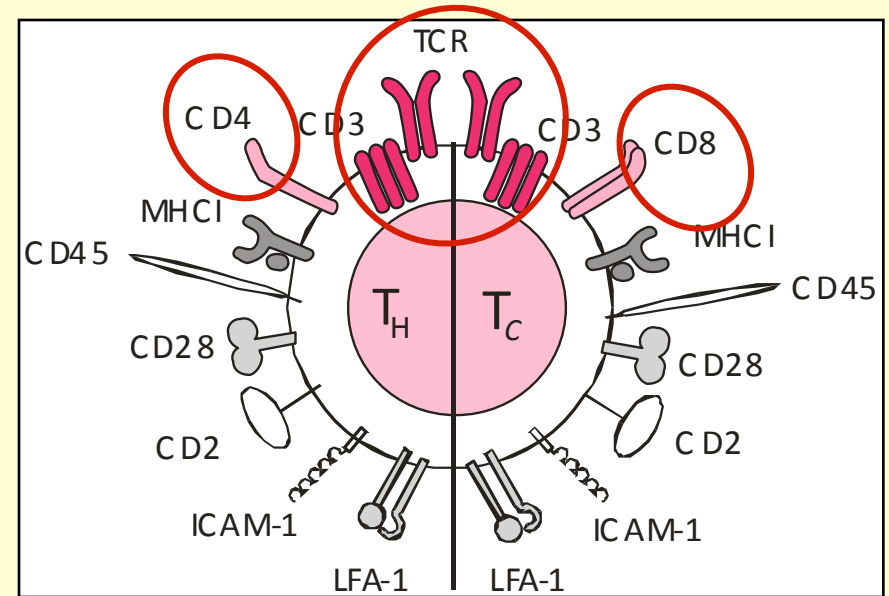
PAMP=**P**athogen **A**ssociated **M**olecular
Patterns

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

Antigen-Rezeptoren und CD-Marker der Lymphozyten



BcR= B-Zellrezeptor



TcR= T-Zellrezeptor

BcR und TcR sind die Antigen-Rezeptoren, welche von Zelle zu Zelle unterschiedlich aufgebaut sind. Jeder Antigenrezeptor erkennt und bindet nur ein spezielles Antigen

Differenzierungscluster

CD Markers = "Cluster of differentiation",

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.

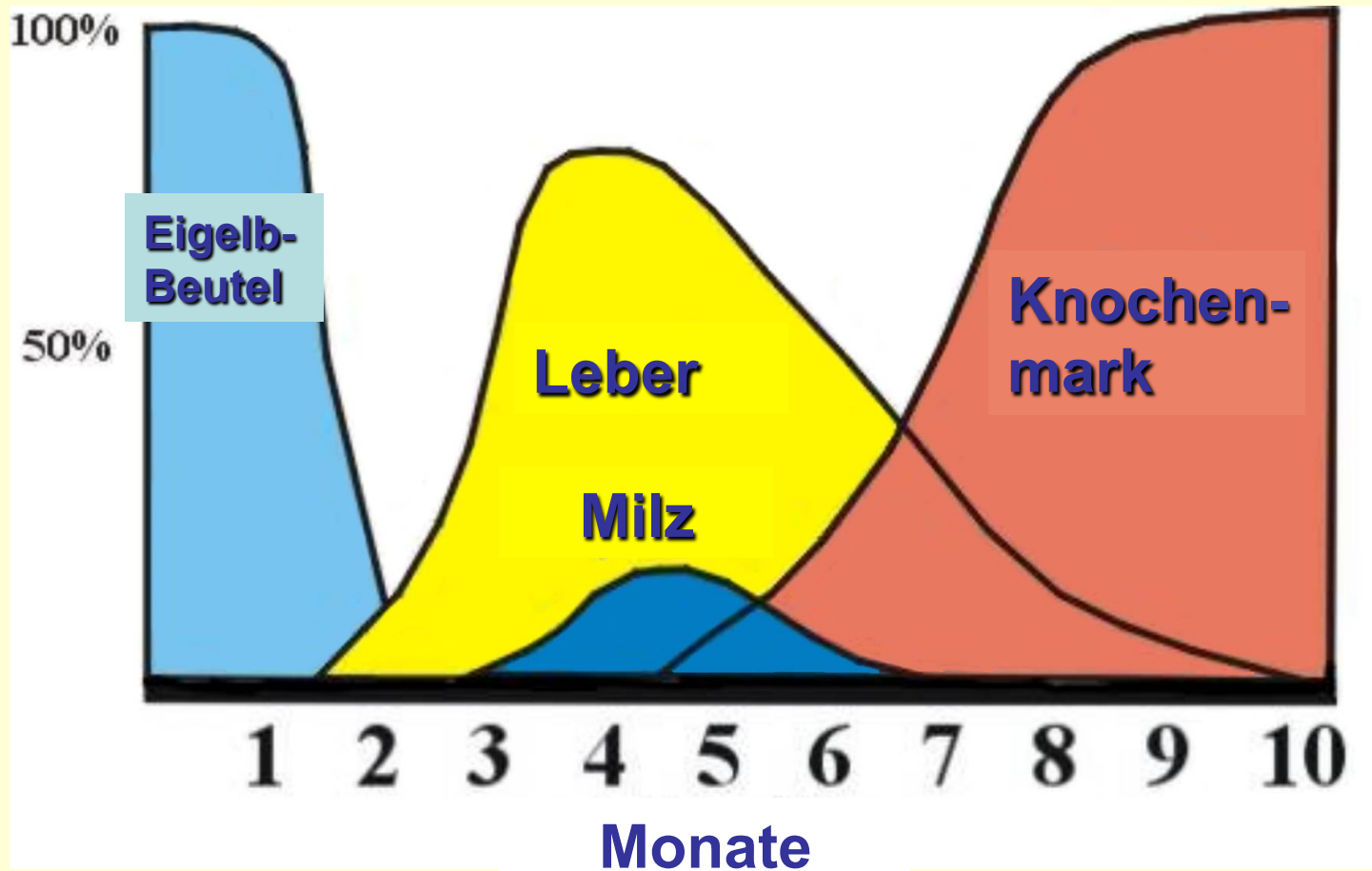
Die Anzahl der CD-Antigene ist heute mehr als 340. Die Liste der wichtigsten CD-Antigene findet sich in Handbüchern.

Primäre lymphatische Organe

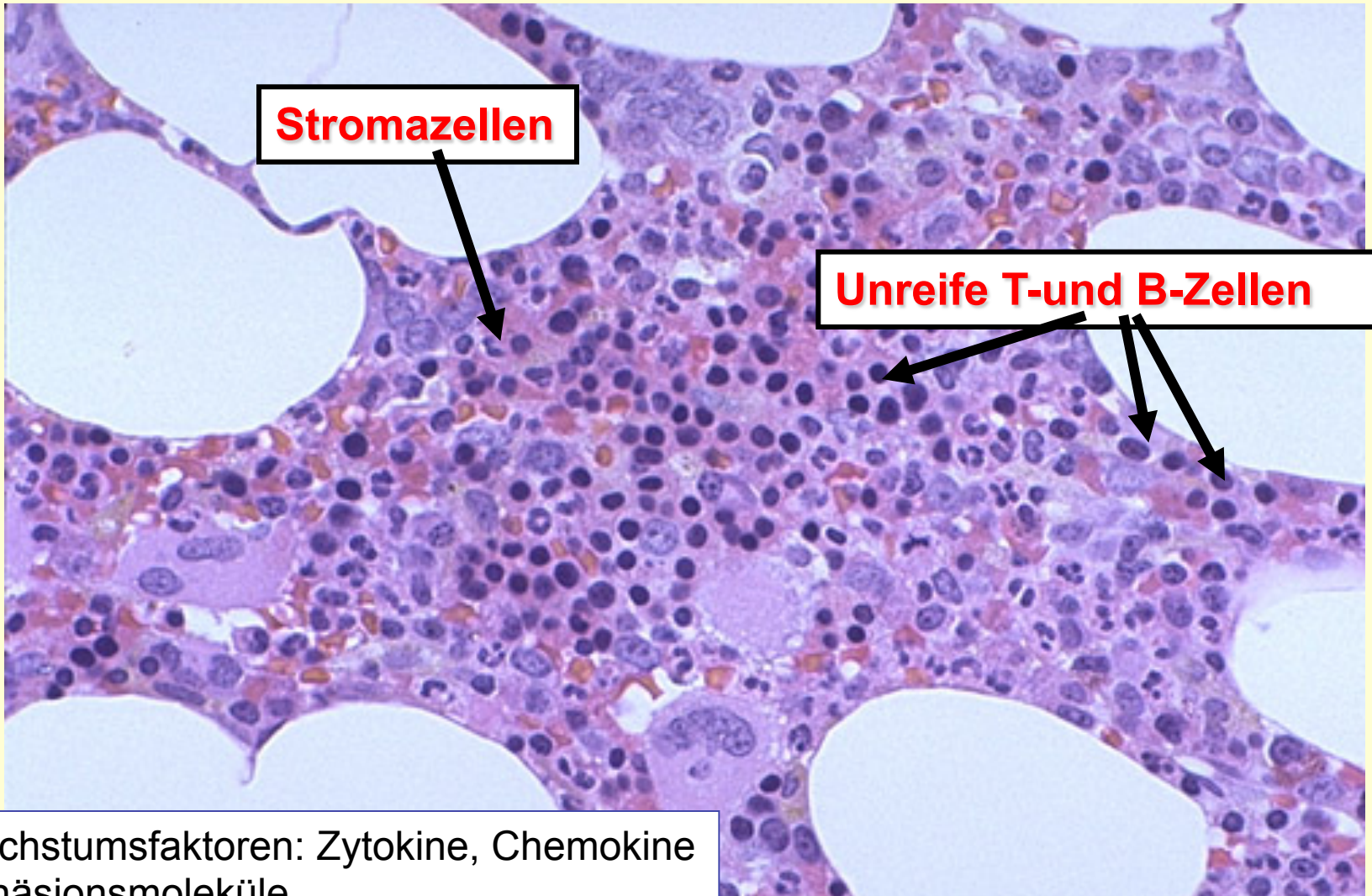
Knochenmark

Thymus

Hämatopoese im embryonalen Leben



Knochenmark (HE)

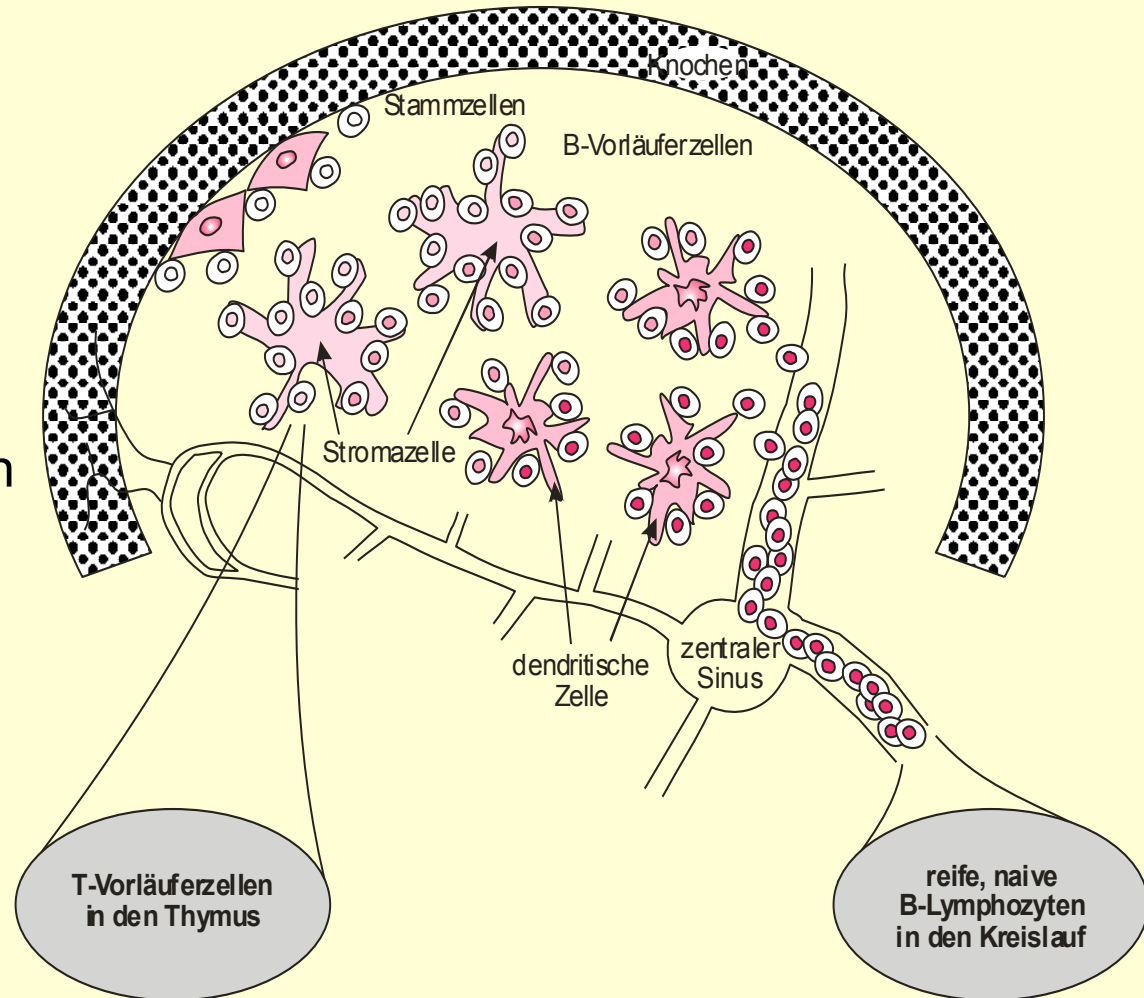


Wachstumsfaktoren: Zytokine, Chemokine
Adhäsionsmoleküle

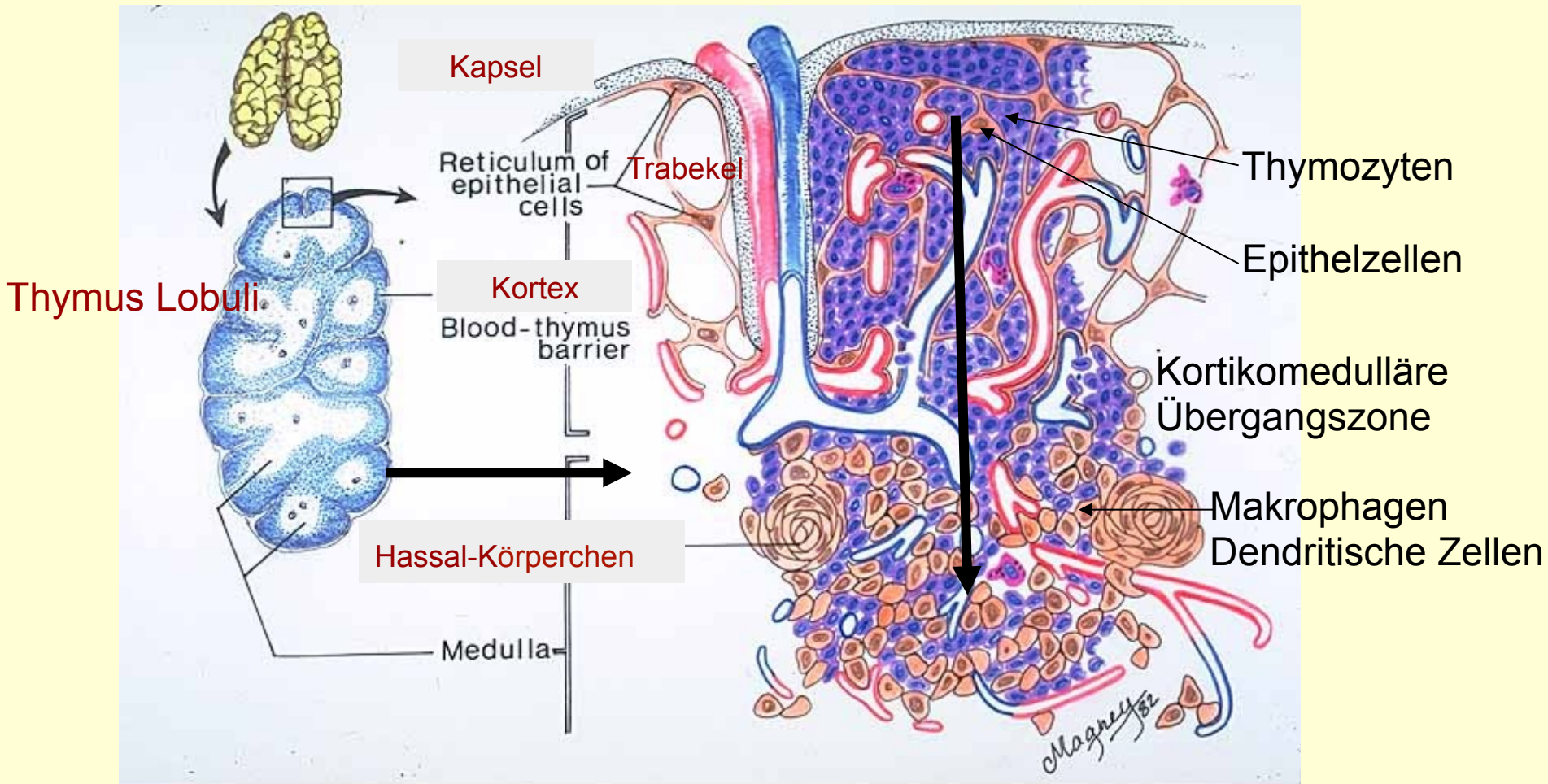
Die Entwicklung der Lymphozyten im Knochenmark

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



Struktureller Aufbau des Thymus



Periphere (sekundäre) lymphatische Organe

Lymphknoten

Milz

MALT, SALT

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.

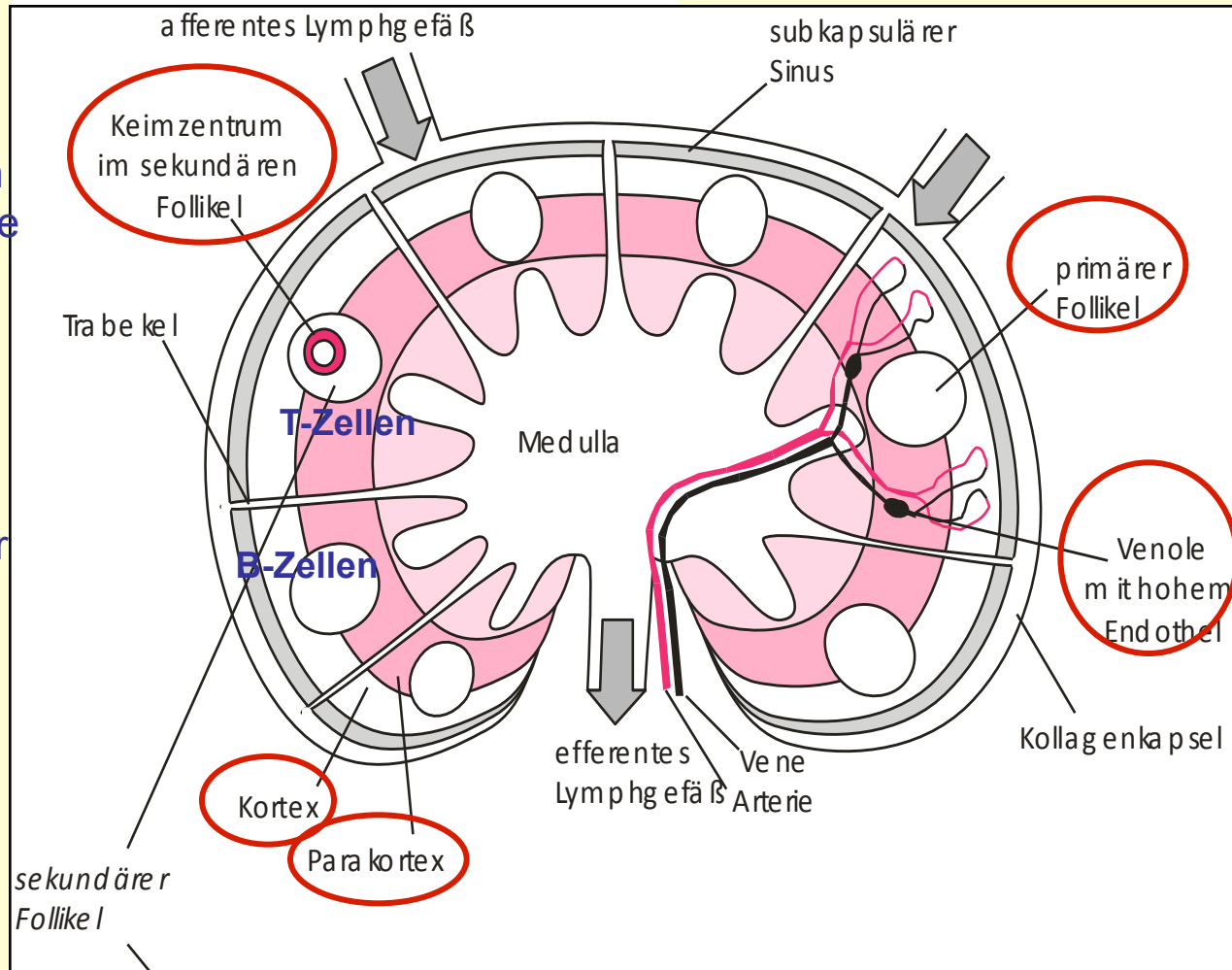
Der Parakortex:

T-Zellen befinden sich in dieser Region.

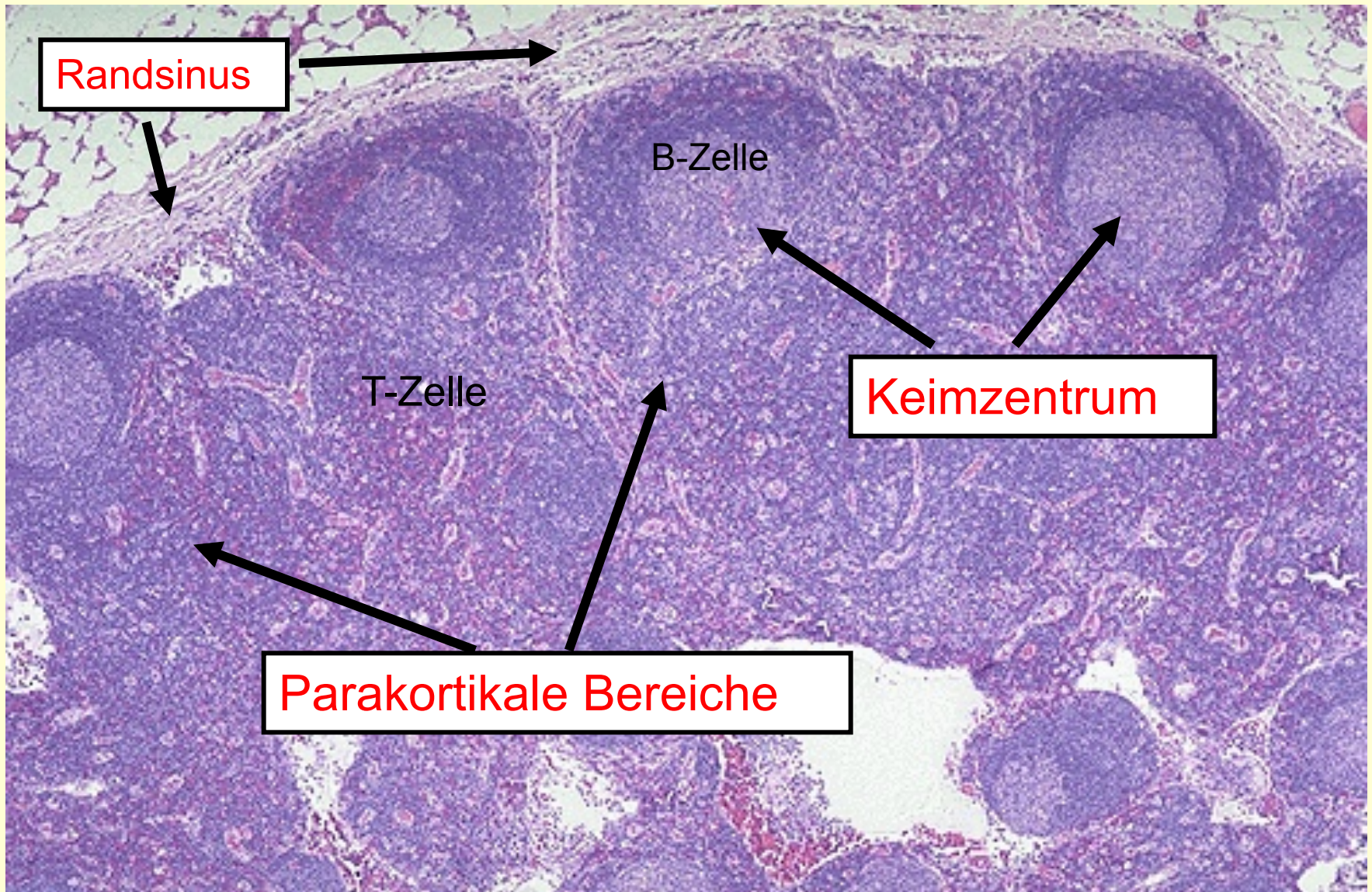
Die Medulla:

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

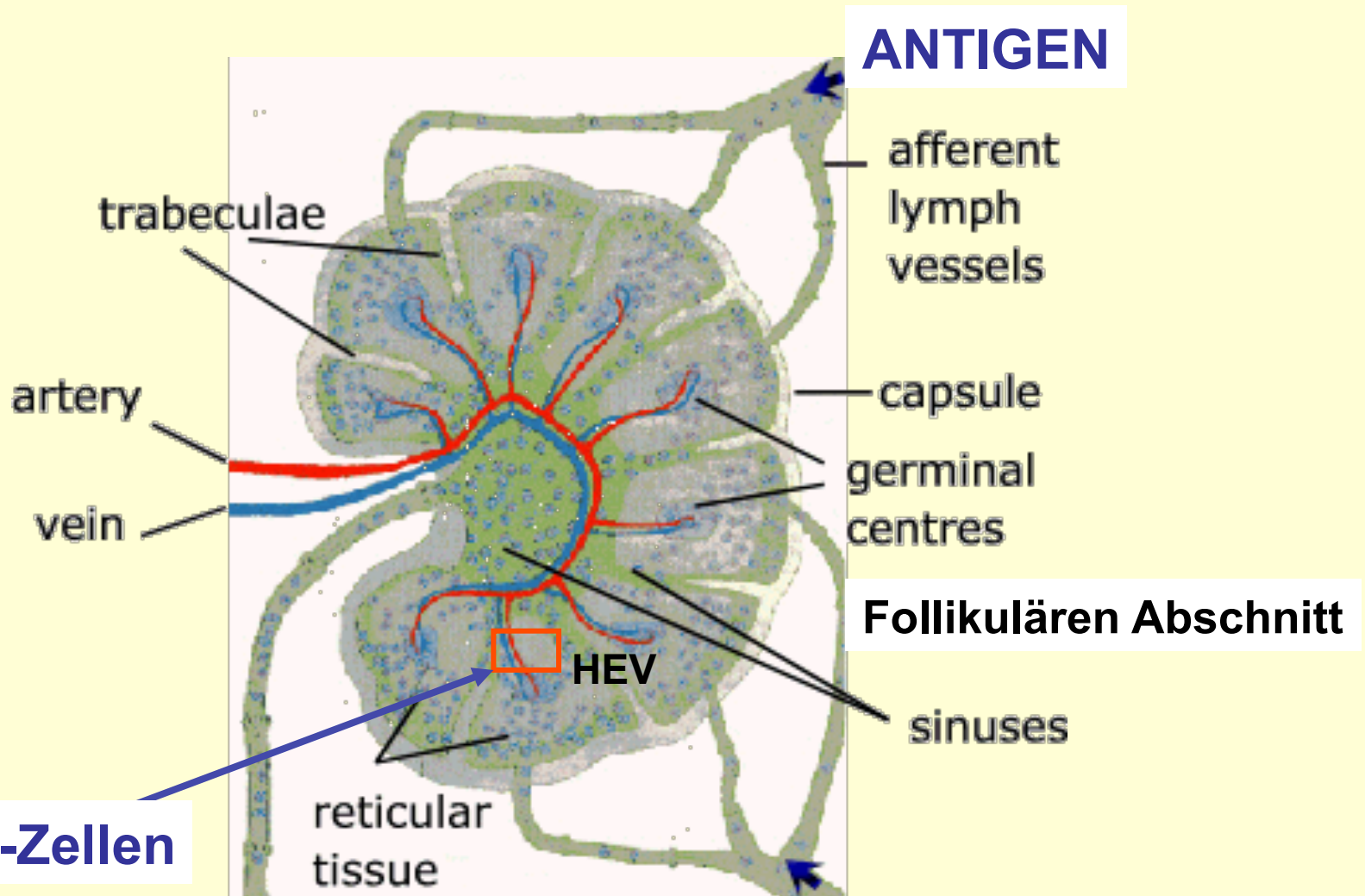
Extrazelluläre Gewebeflüssigkeit= Lymphfluss



Lymphknoten (HE)



Antigen gelangt Lymphknoten mit Lymphe



ANTIGEN

afferent lymph vessels

capsule

germinal centres

Follikulären Abschnitt

sinuses

HEV

reticular tissue

trabeculae

artery

vein

T und B-Zellen

Parafollikulären Abschnitt

Die Milz

Anatomie:

Sie ist von einer Organkapsel umgeben und hat keine lymphatische Zirkulation

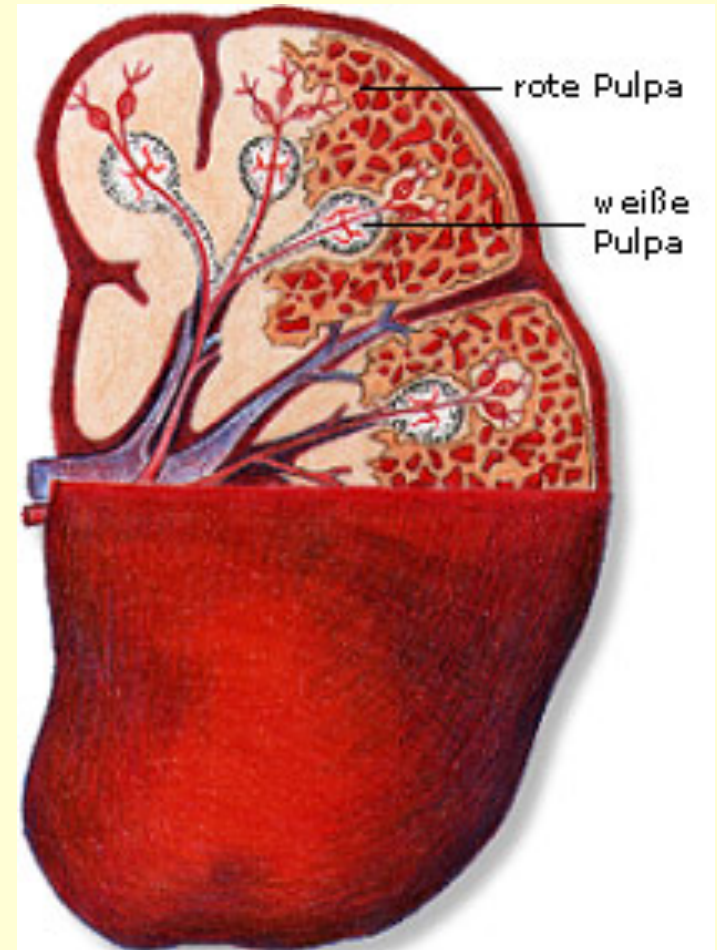
Weißer Pulpa (lymphatische Zellen)

Rote Pulpa (Blutzellen, Makrophagen, Plasmazellen)

Funktionen:

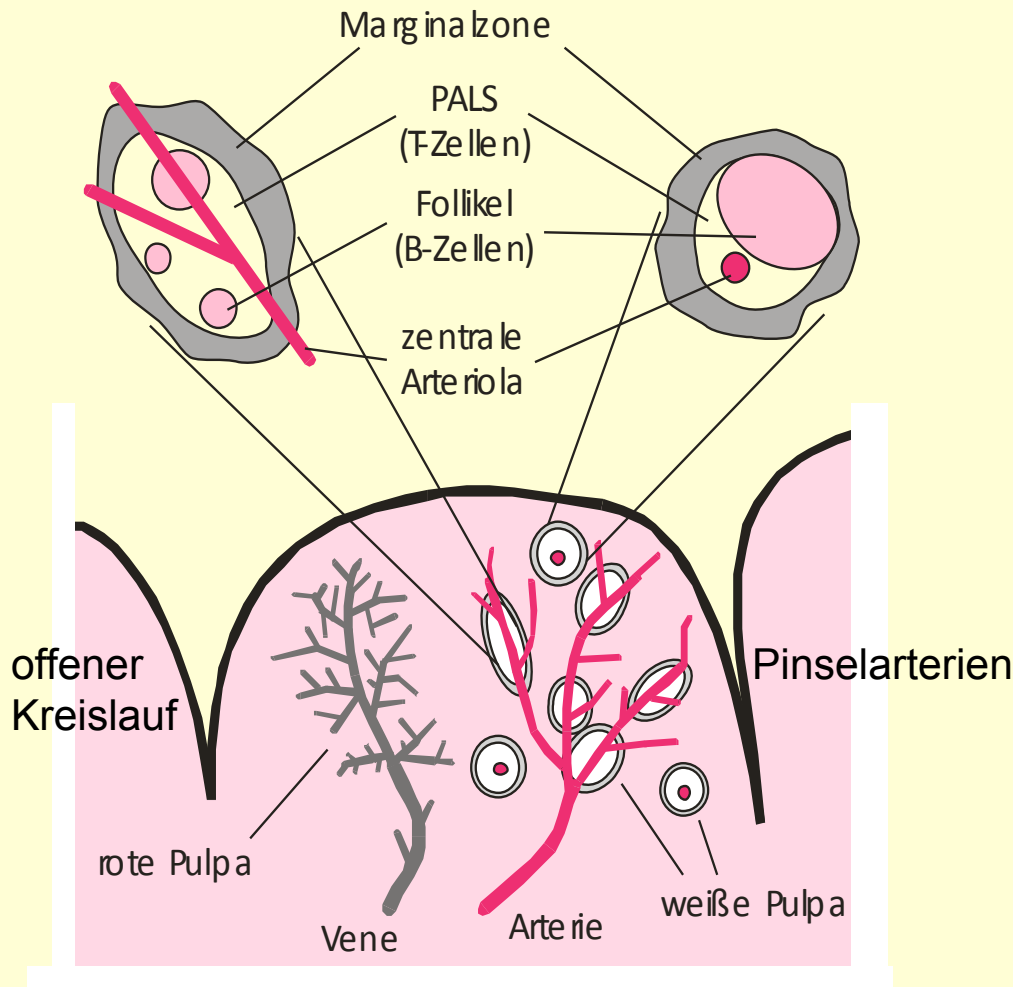
Abbau der überalterten oder durch Membran- und Enzymdefekte geschädigte Blutzellen

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



Die Milz:
Blutmauserung und Antigenpräsentation

Struktur der weißen Pulpa in der Milz



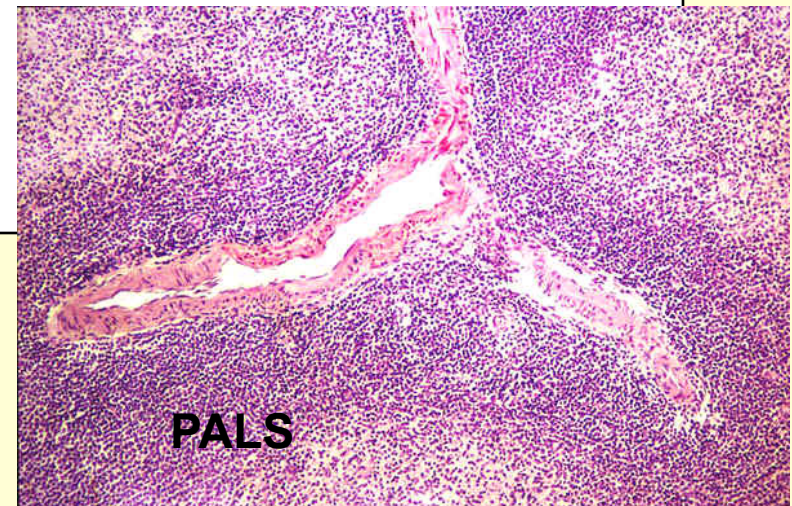
-PALS: -periarterioläre Lymphozytenscheiden

- 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
- Lymphfollikel (Malphigi-Körperchen, Milzfollikel), 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 Effektorgewebe

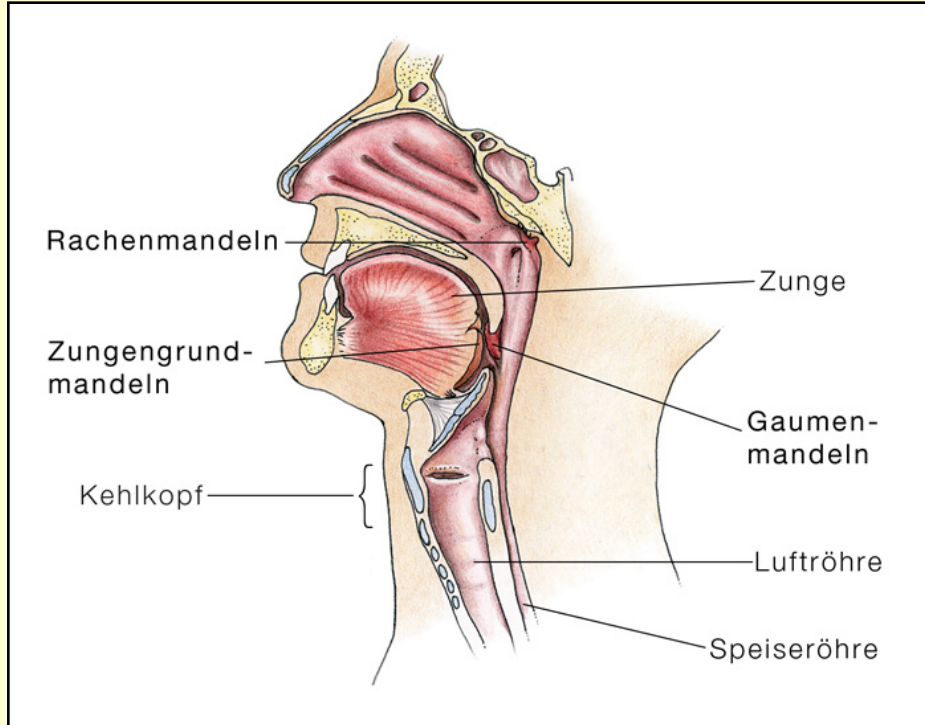
- GALT-Mukosa des Darmtraktes (gastrointestinaler Trakt)
Blinddarm, Peyer-Plaques in Dünndarm

- BALT-Mukosa in den Bronchien (respiratorischer Trakt)

- UALT- urogenitaler Trakt

- Waldeyerscher Rachenring: Nasopharyngeal-assoziierte lymphatische Gewebe (NALT)

Waldeyerscher Rachenring



Rachenmandeln,
Gaumenmandeln =
Nasopharyngeal-assoziierte
lymphatische Gewebe (NALT)

Hautassoziertes Immunsystem (SIS oder SALT)

Spezielle strukturelle Elemente:

- Keratinocyten (Zytokinproduktion)
- Antigenpräsentierende Zelle : Langerhans-Zellen (dendritische Zellen), Makrophagen
- Effektorzellen: γ/δ T-Zellen, α/β T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten, Mastzellen

