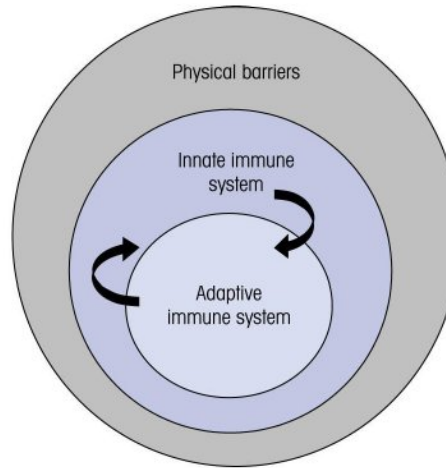


Komponenten des angeborenen Immunsystems



Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Michael Stassen

Aufgaben des angeborenen Immunsystems



Delves et al. *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.
© 2011 Delves et al. Published 2011 by Blackwell
Publishing Ltd.

➡ Erkennung körperfremder molekularer Muster durch „Pattern recognition receptors“
(löslich, zellgebunden)

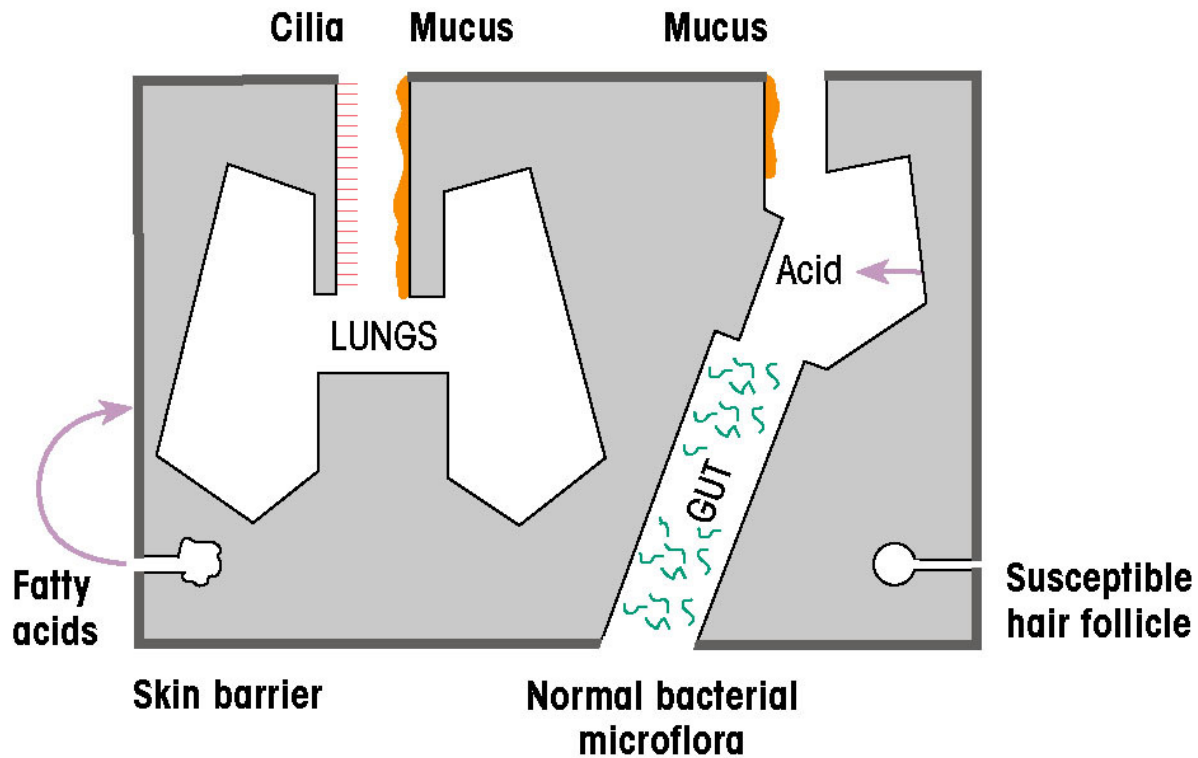
Pattern recognition receptor ↔ Pathogen-associated molecular patterns

➡ Elimination fremder Strukturen im Rahmen einer akuten Entzündungsreaktion
(lokal und systemisch: Akute-Phase Reaktion)

➡ Einleiten einer zeitverzögerten aber hochspezifischen adaptiven Immunantwort

Komponenten des angeborenen Immunsystems

- Externe Barrieren (mechanisch, chemisch, mikrobiell)
- Lösliche Faktoren (teils „pattern recognition receptors“):
 - ▶ Kationische antimikrobielle Peptide
 - ▶ „Natürliche“ Antikörper
 - ▶ Komplementsystem
 - ▶ Typ I Interferone
- „Wächterzellen“:
Makrophagen, Mastzellen, Natürliche Killer (NK)-Zellen, Dendritische Zellen
- „Effektorzellen“:
Neutrophile Granulocyten, Makrophagen, Natürliche Killer (NK)-Zellen



From: *Roitt's Essential Immunology* Eleventh Edition

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	
Chemical	Fatty acids	Low pH		Salivary enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	Antibacterial peptides			
Microbiological	Normal flora			

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

Kationische Antimikrobielle Peptide/CAPs (Cationic Antimicrobial Peptides):

1. Basische Peptide (Überschuß an Arginin, Lysin, Histidin), 12-50 Aminosäuren
2. Produktion durch Epithelzellen, Granulocyten, Makrophagen, etc.
3. Zerstören Bakterien, Pilze, Viren und Tumorzellen, indem sie deren Membran perforieren
4. Chemotaktisch für Granulocyten
5. Stimulieren Histaminfreisetzung in Mastzellen
6. Zur Zeit etwa 700 - 800 CAPs bekannt, Tendenz steigend*

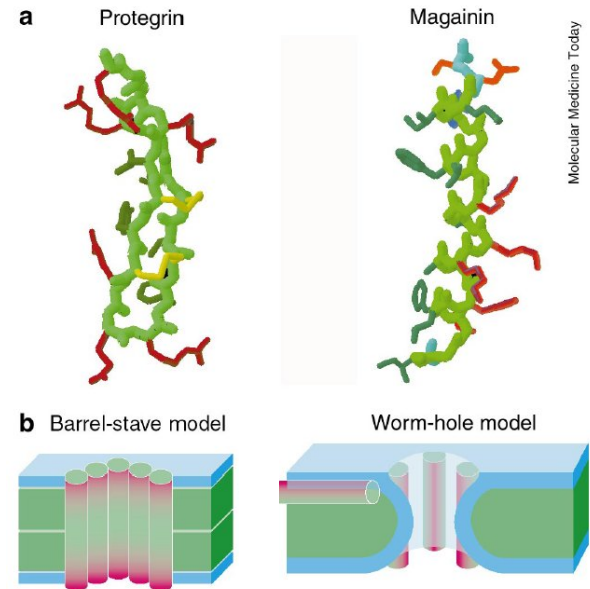
Bekannteste Vertreter im Menschen:

α -Defensine

(Paneth-Zellen d. Dünndarmepithels, Epithelzellen in Schleimhäuten, neutrophile Granulocyten)

β -Defensine

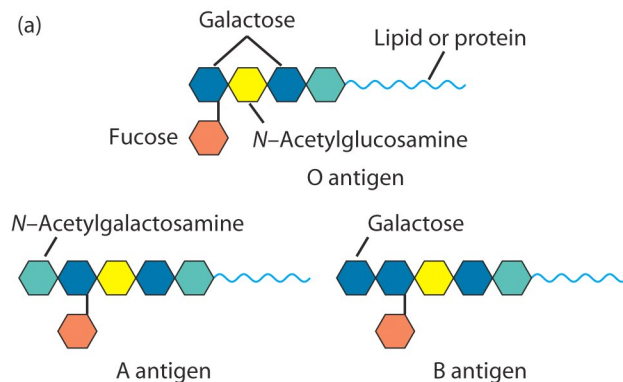
(Epithelzellen d. Haut, neutrophile Granulocyten)



*) <http://www.bbcm.univ.trieste.it/~tossi/amsdb.html> (Dr. Alex Tossi)

„Natürliche“ Antikörper

Vorhanden in Seren nicht-immunisierter Individuen und keimfrei aufgezogener Mäuse
Landsteiners anti-A und anti-B Isohämagglutinine sind klassisches Beispiel :



(b)

Genotype	Blood-group phenotype	Antigens on erythrocytes (agglutinins)	Serum antibodies (isohemagglutinins)
AA or AO	A	A	Anti-B
BB or BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	None
OO	O	None	Anti-A and anti-B

Goldsby, Immunology, 5. Aufl.

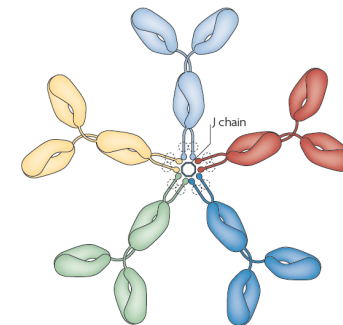


Figure 1 | Schematic depiction of IgM structure. The pentameric structure of IgM is shown. The joining (J) chain promotes formation of the IgM pentamer. The central portion of the pentamer protrudes out to maximize interactions with key ligands. The dashed circles indicate where complement component C1q is thought to bind^d.

Ehrenstein & Notley 2010 Nat Rev Immunol

Table 1 | Distribution and function of B-1 cells in the steady state

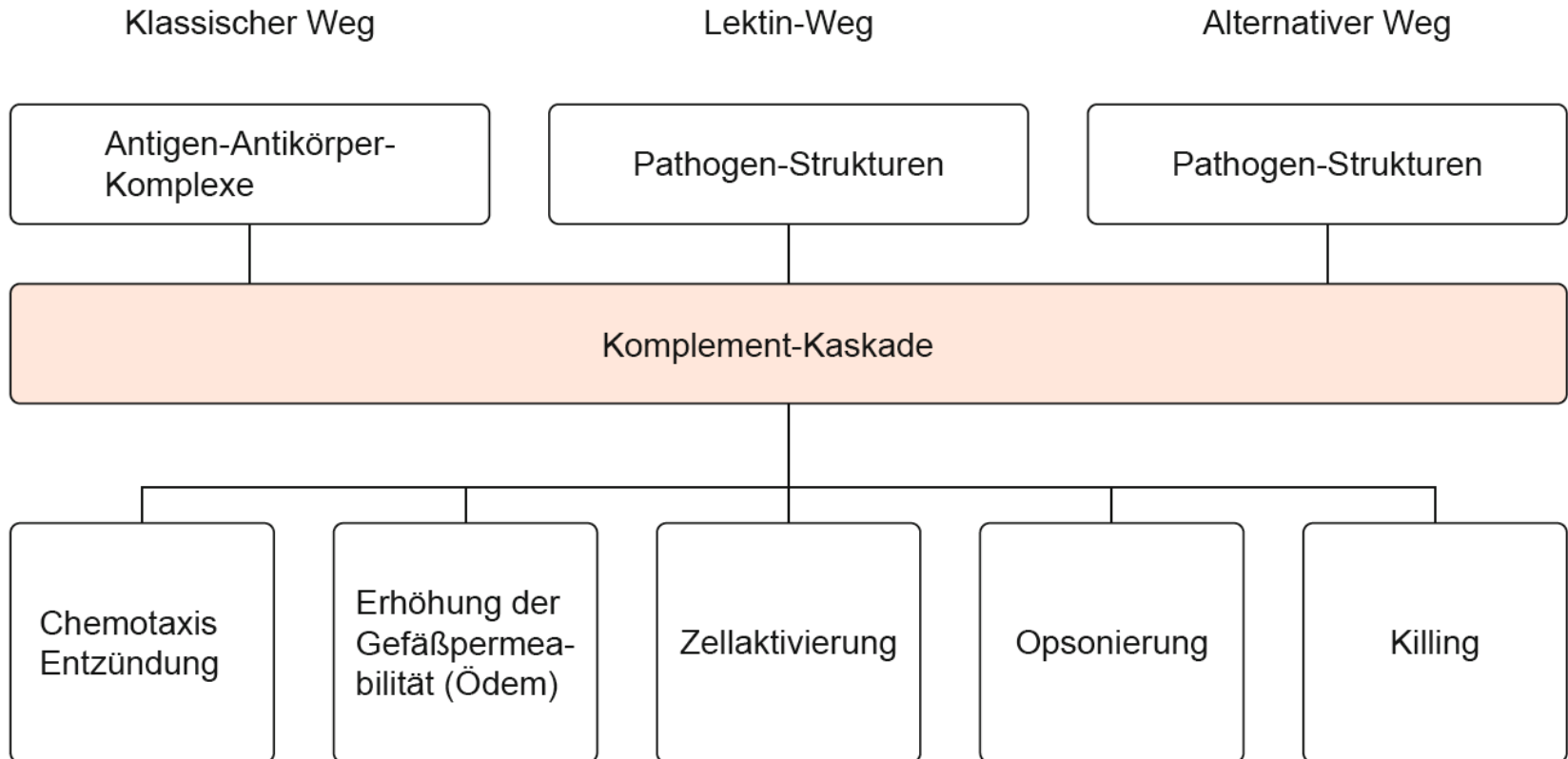
Tissue	B-1 cell frequency (% of CD19 ⁺ B cells)	Spontaneous antibody secretion?	References
Pleural and peritoneal cavities	35–70%	No*	57,86,149 and unpublished observations [†]
Blood	0.3–0.5%	Unknown	Unpublished observations [‡]
Spleen	1–2%	IgM	86,149
Bone marrow	0.1–0.2%	IgM	Unpublished observations [‡]
Lymph nodes	0.1–0.3%	No	60
Intestinal lamina propria	Up to 50% of IgA ⁺ cells	IgA	72,150
Lung parenchyma	0.4–0.6%	IgM and IgA	60 and unpublished observations [‡]

*B-1 cells will form pinhead-size spots in ELISPOT assays but do not secrete antibody into supernatants. [†]Y. S. Choi, J. Dieter, K. Rotheauesler, Z. Luo and N.B., unpublished observations. [‡]E. Waffarn and N.B., unpublished observations.

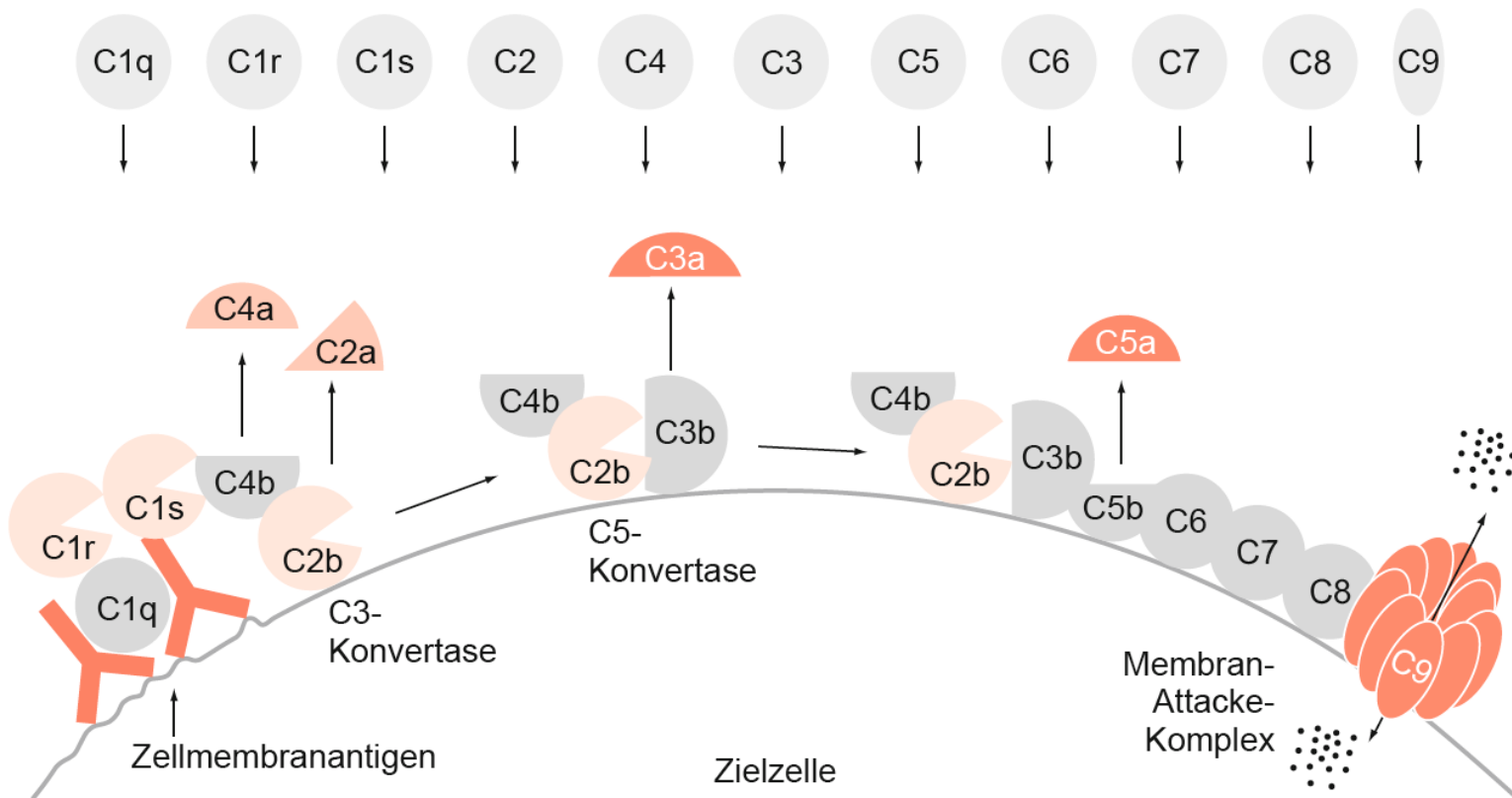
Baumgarth 2010 Nat Rev Immunol

Werden vermutlich als Reaktion auf körpereigene Antigene durch B-1 Zellen produziert

Das Komplementsystem: Verschiedene Möglichkeiten der Aktivierung und vielfältige Funktionen

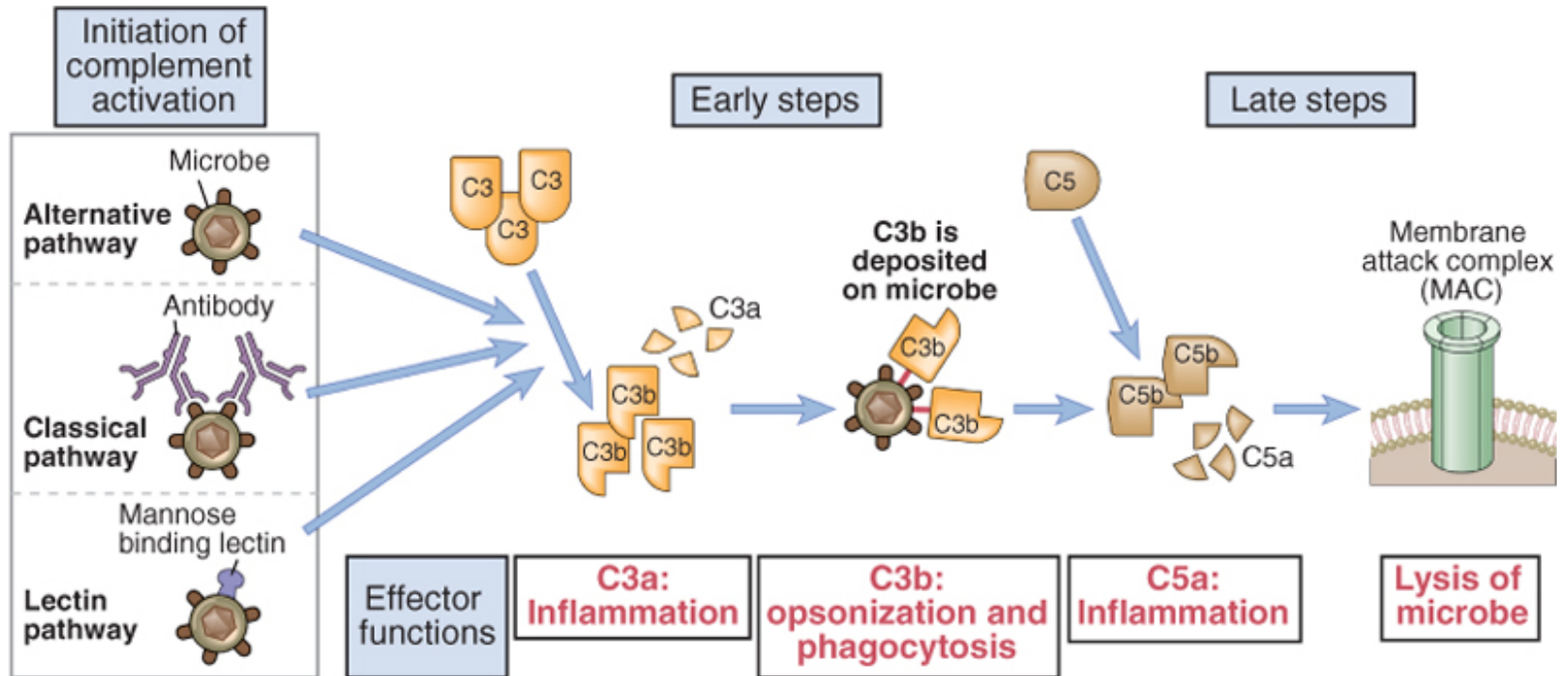


Das Komplementsystem: Eine Enzymkaskade nach Dominoprinzip



1.8 Der klassische Weg der Komplementaktivierung. Antikörper selbst sind nicht zytotoxisch. Nach Bindung an ein Antigen machen sie aber durch eine Konformationsänderung eine C1q-Bindung möglich. Die auf der Oberfläche der bakteriellen Zielzelle ablaufende Enzymkaskade führt zur Freisetzung von biologisch aktiven Spaltprodukten und bis zum lytischen Membran-Attacke-Komplex.

Das Komplementsystem: Verschiedene Möglichkeiten der Aktivierung und vielfältige Funktionen



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

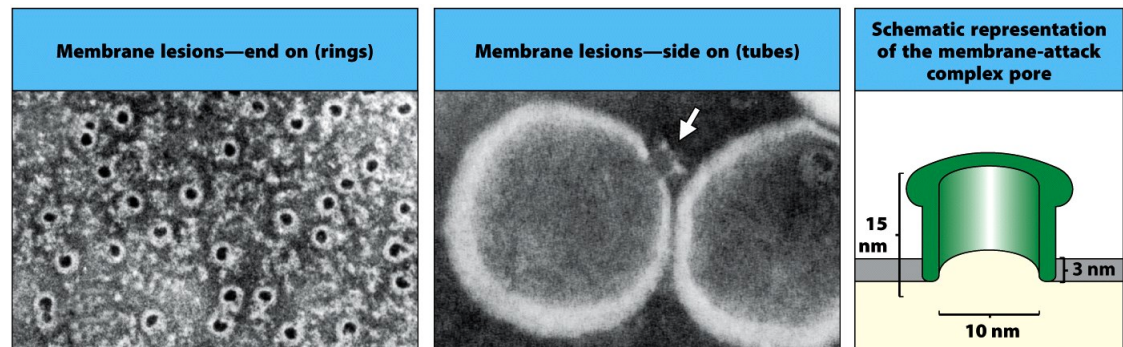


Figure 2-41 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Pattern recognition receptor (PRR) $\longleftrightarrow$ Pathogen-associated molecular pattern (PAMP)

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs):

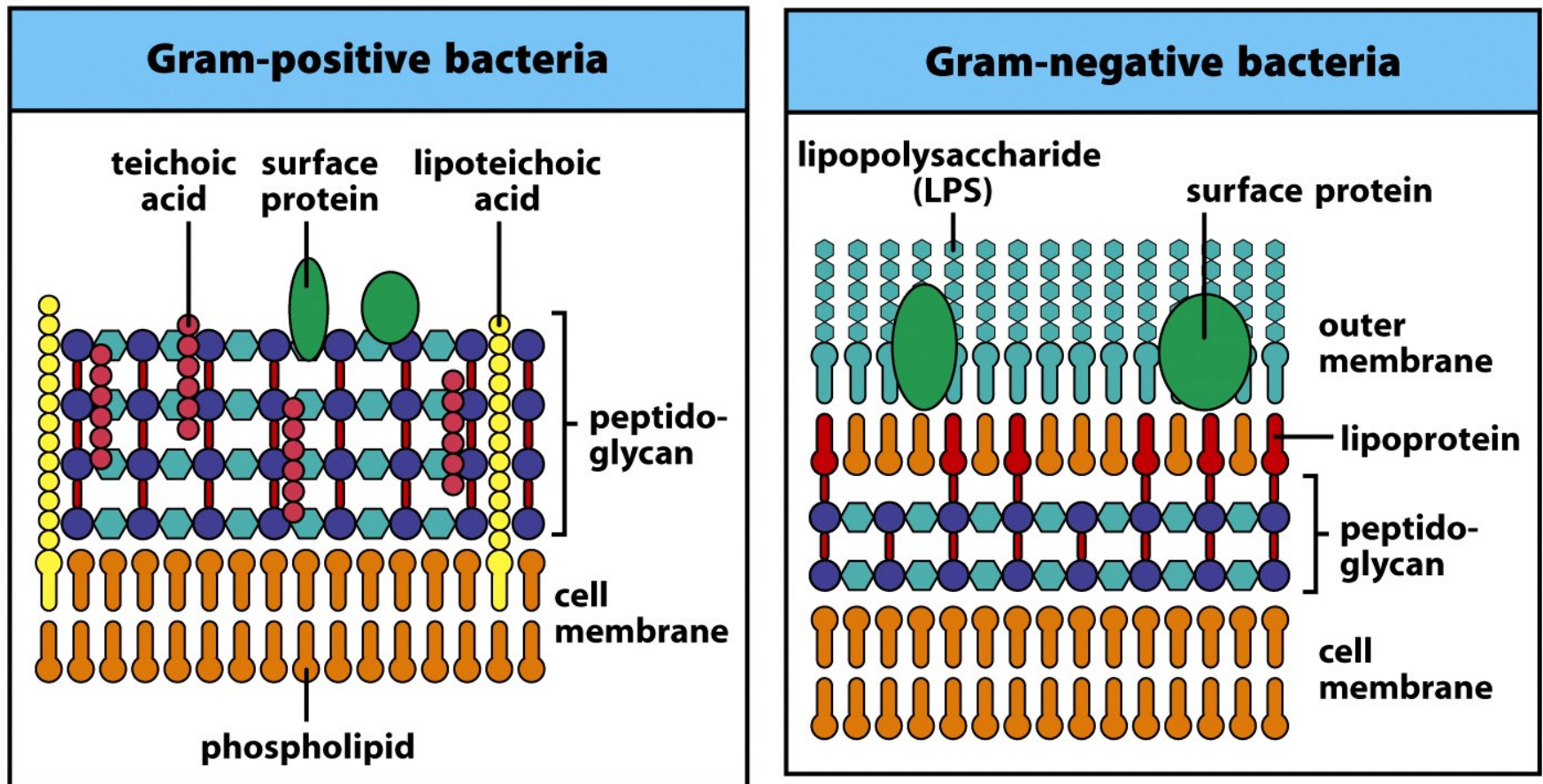
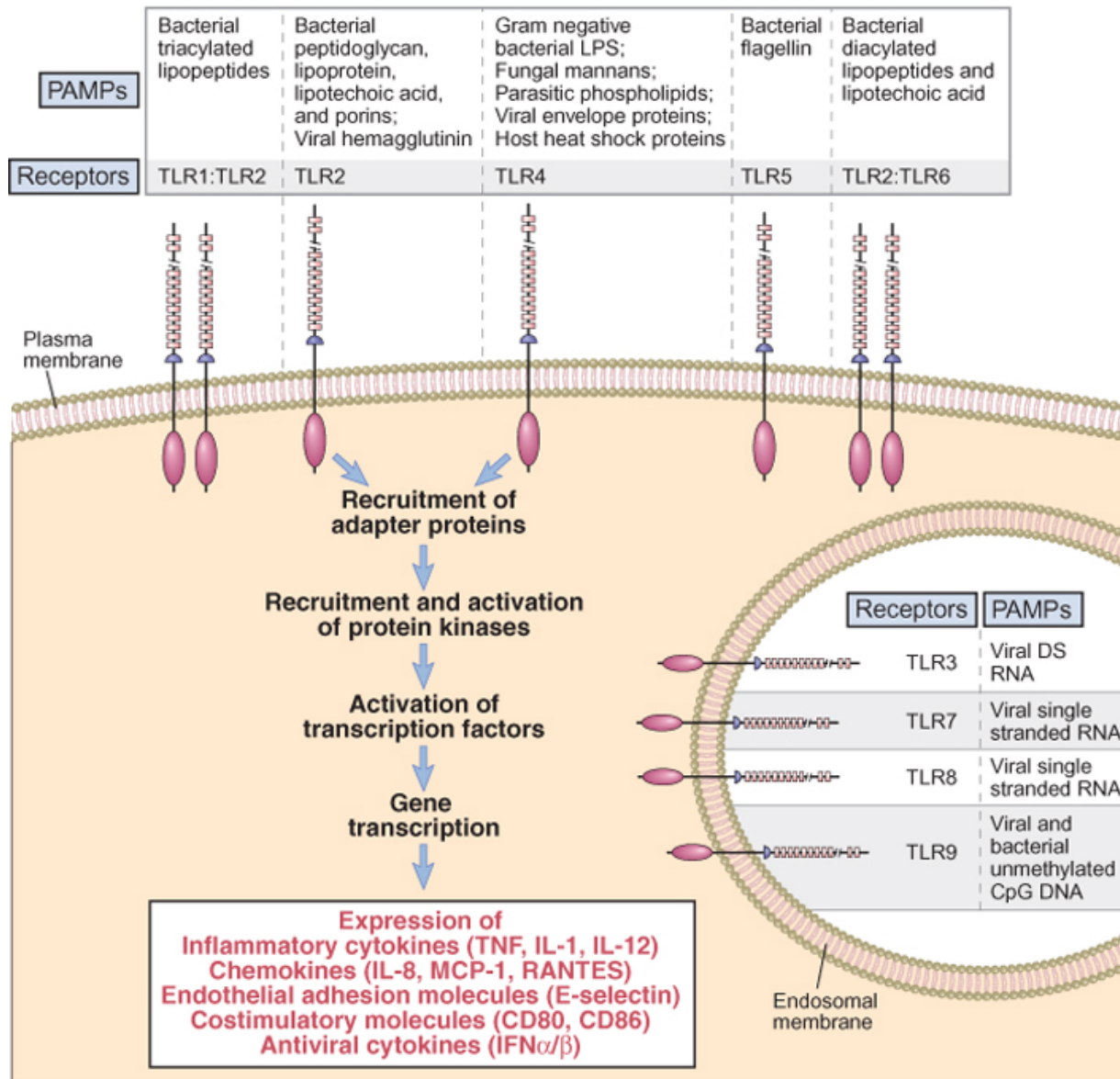
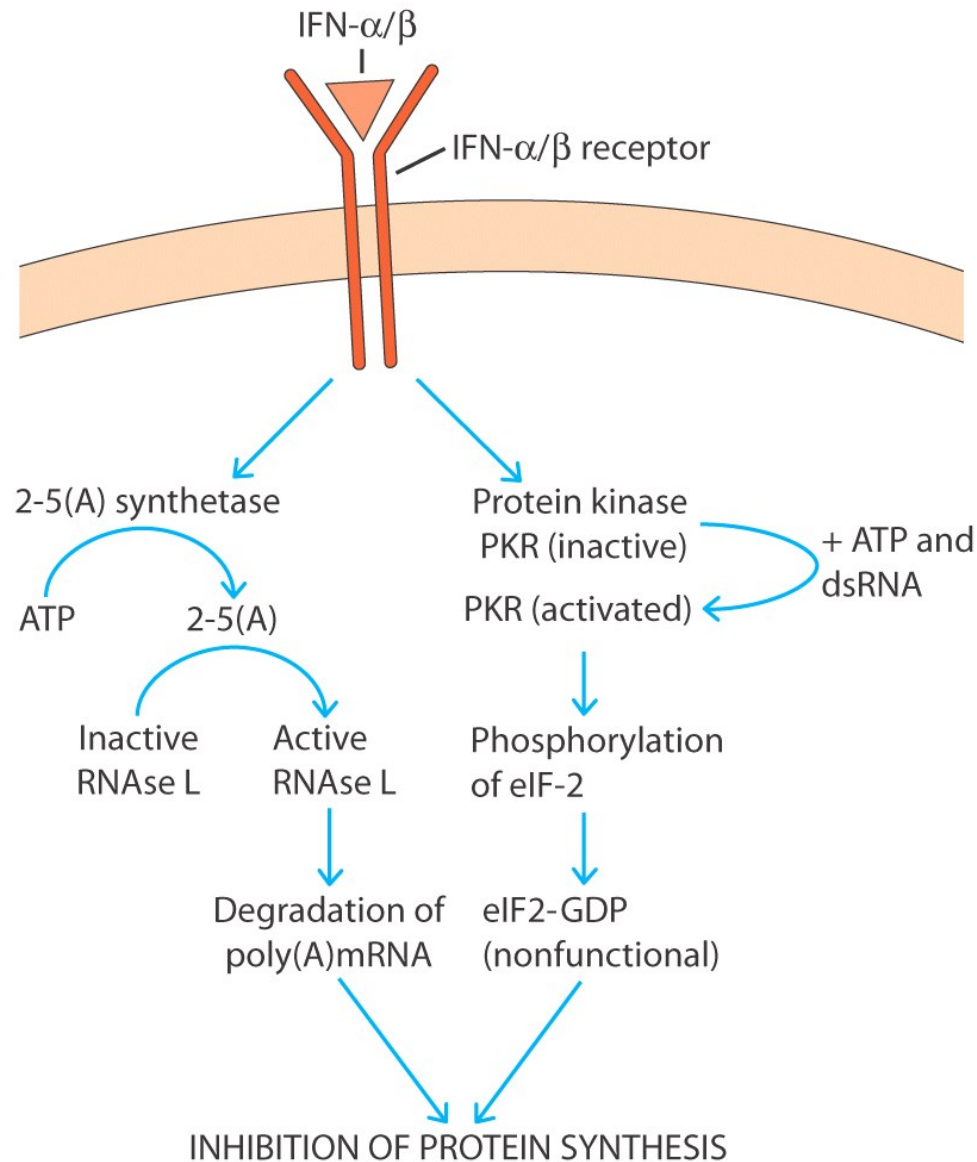


Figure 2-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Toll-like Rezeptoren (TLRs): Eine wichtige Gruppe der Pattern Recognition Receptors



Typ I Interferone hemmen Proteinsynthese und aktivieren NK-Zellen

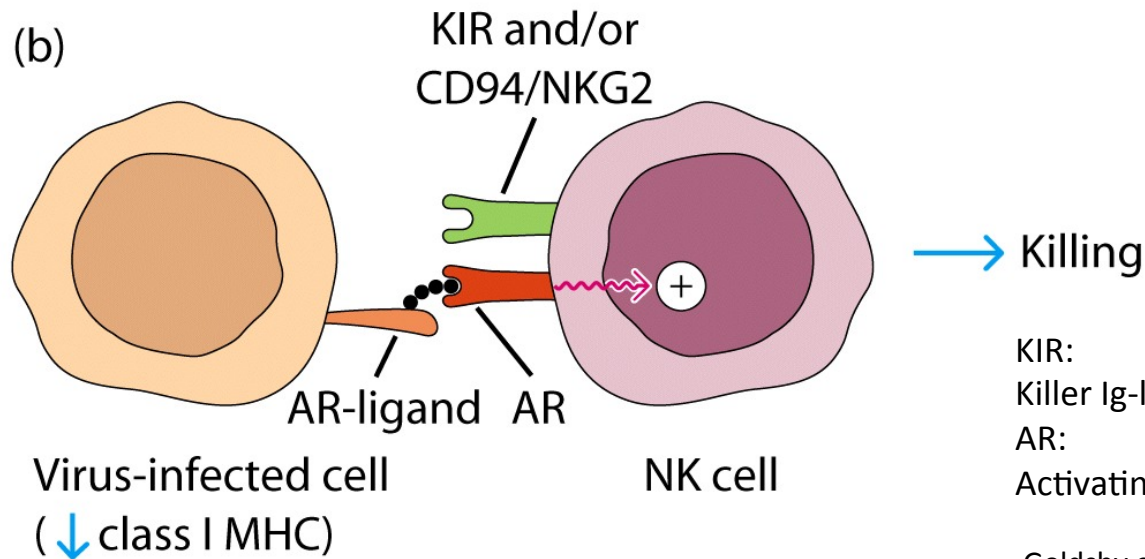
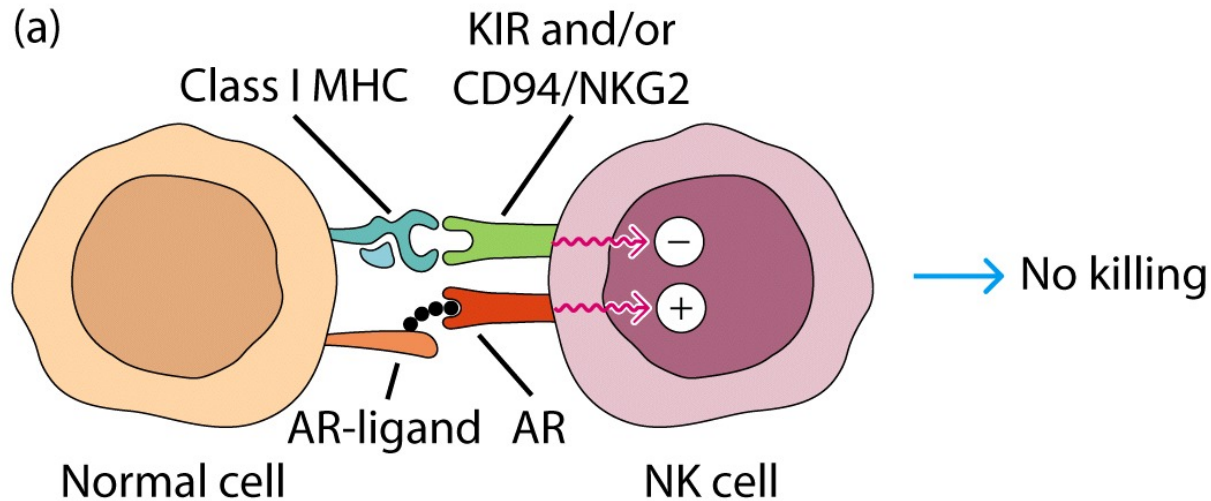


Komponenten des angeborenen Immunsystems

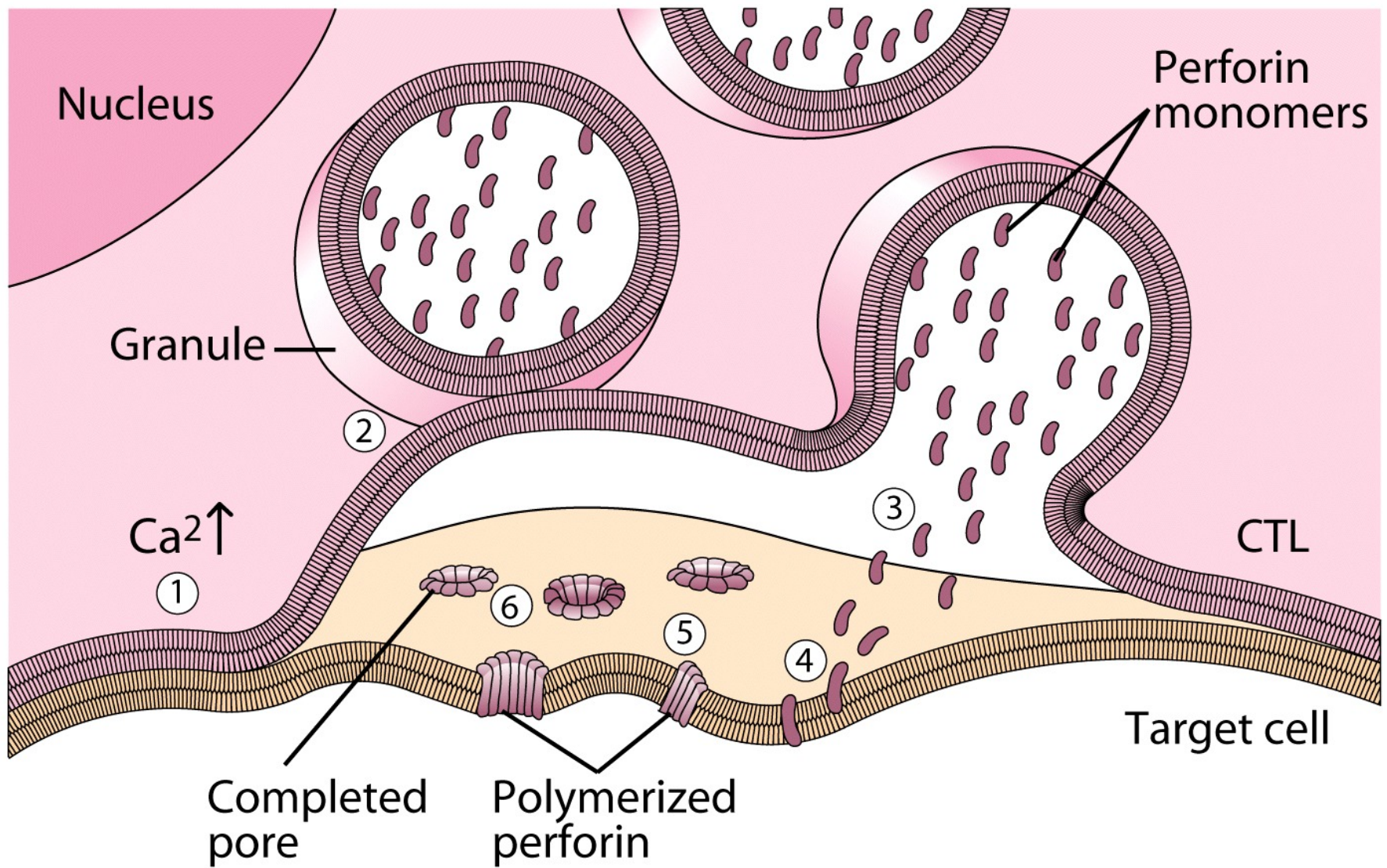
- Externe Barrieren (mechanisch, chemisch, mikrobiell)
- Lösliche Faktoren (teils „pattern recognition receptors“):
 - ▶ Kationische antimikrobielle Peptide
 - ▶ „Natürliche“ Antikörper
 - ▶ Komplementsystem
 - ▶ Typ I Interferone
- „Wächterzellen“:
Makrophagen, Mastzellen, Natürliche Killer (NK)-Zellen, Dendritische Zellen
- „Effektorzellen“:
Neutrophile Granulocyten, Makrophagen, Natürliche Killer (NK)-Zellen

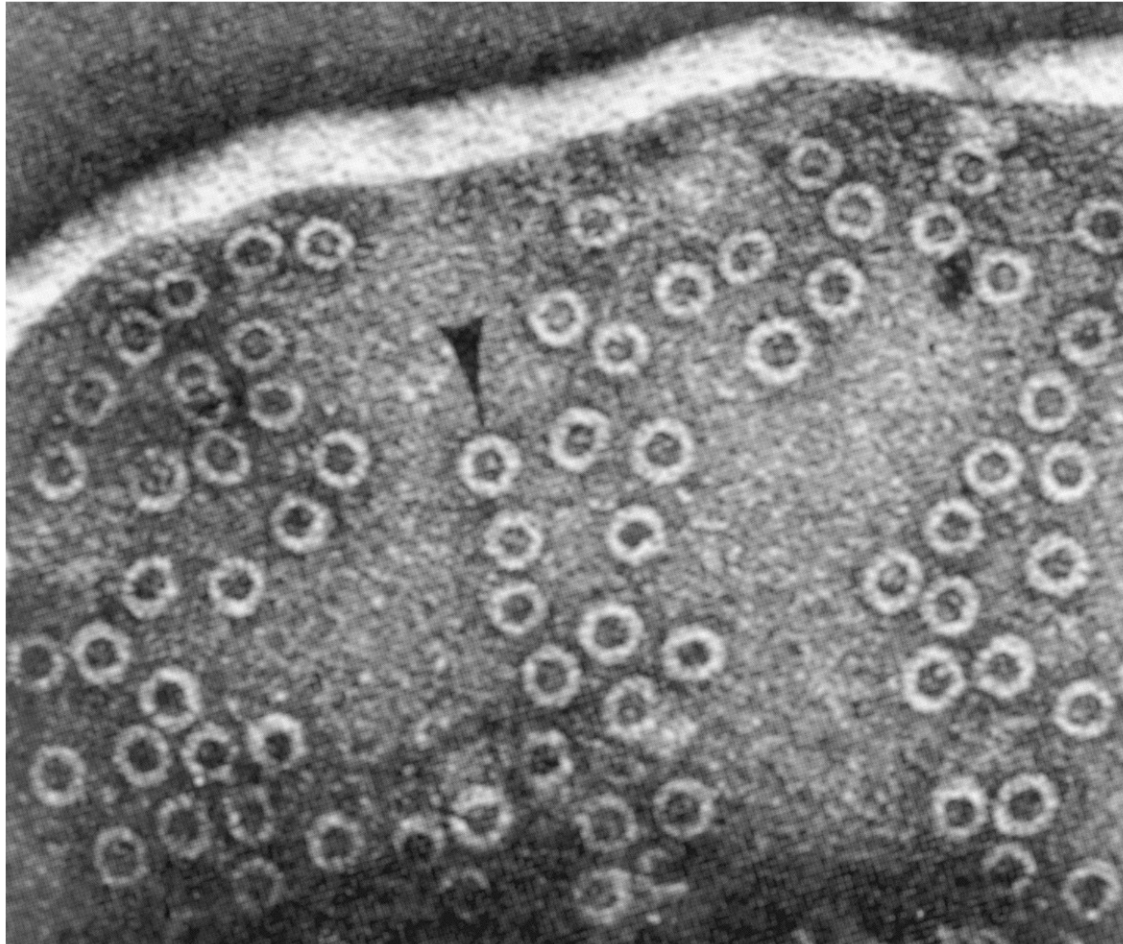
Regulation der NK-Zellaktivität durch aktivierende und hemmende Rezeptoren

Erkennung von „altered self“ und „missing self“

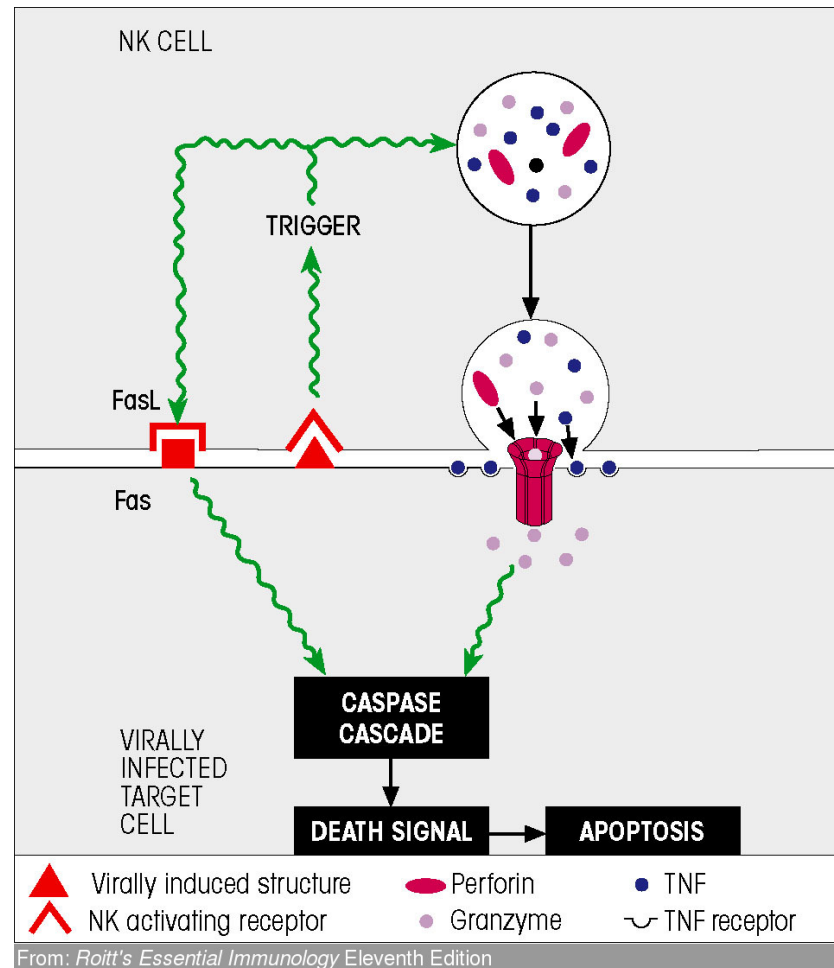


KIR:
Killer Ig-like receptores
AR:
Activating receptor

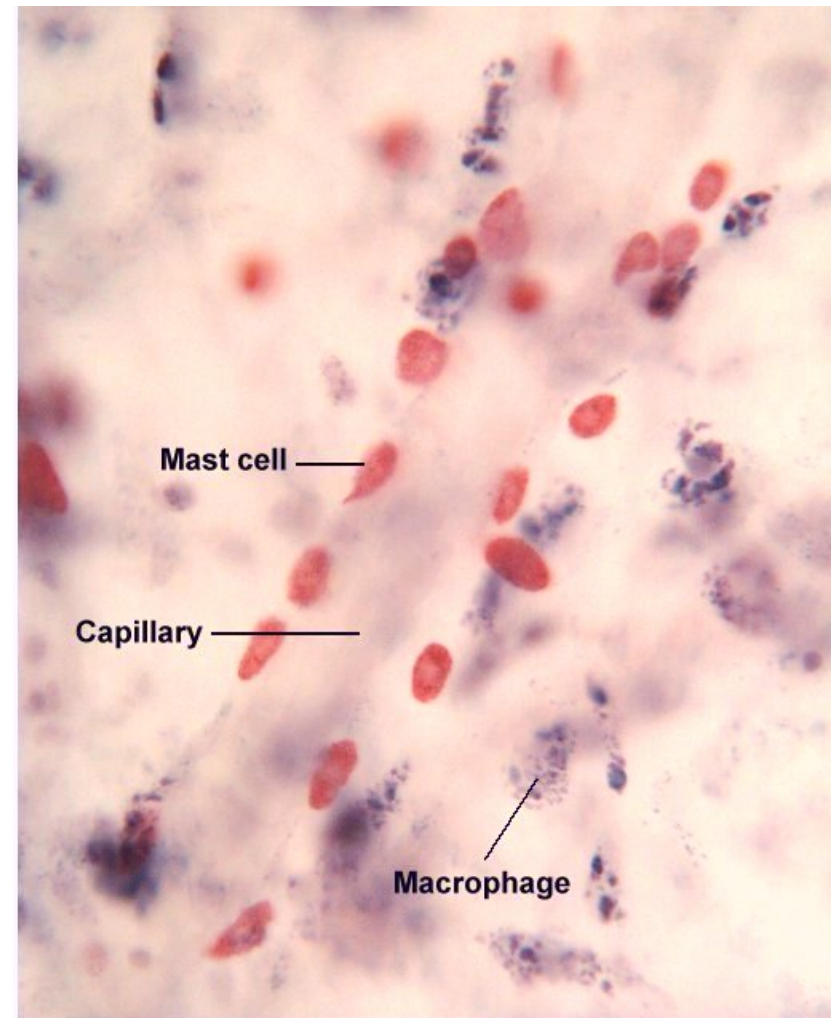
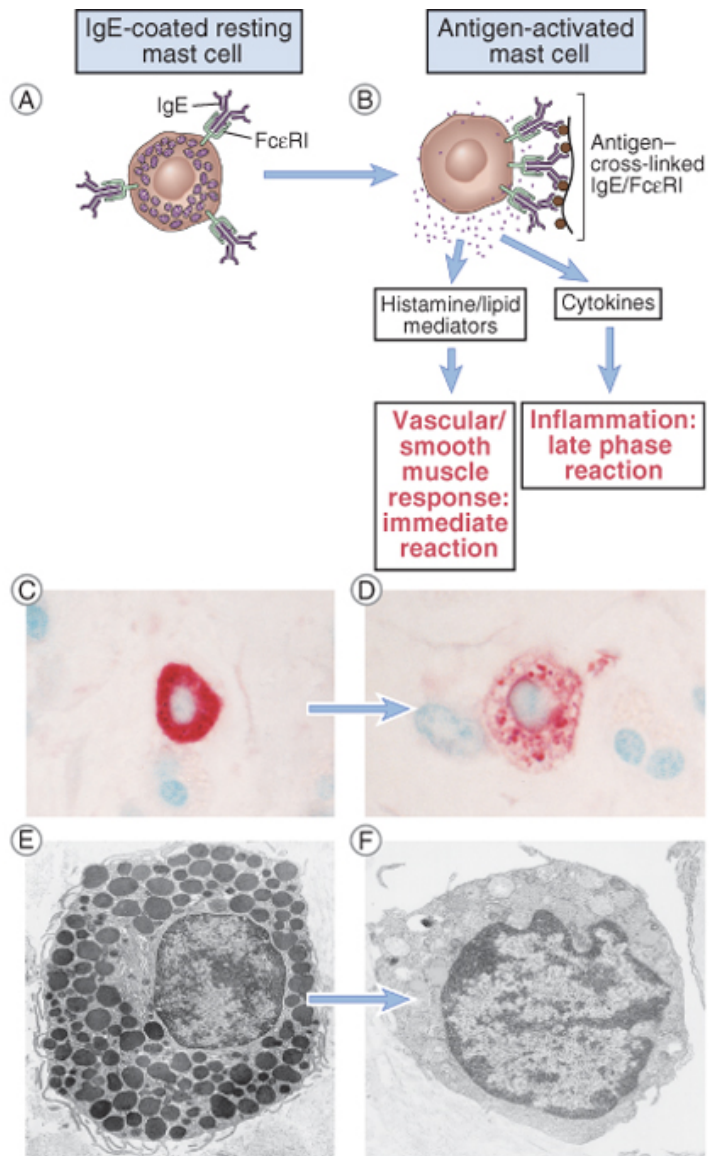


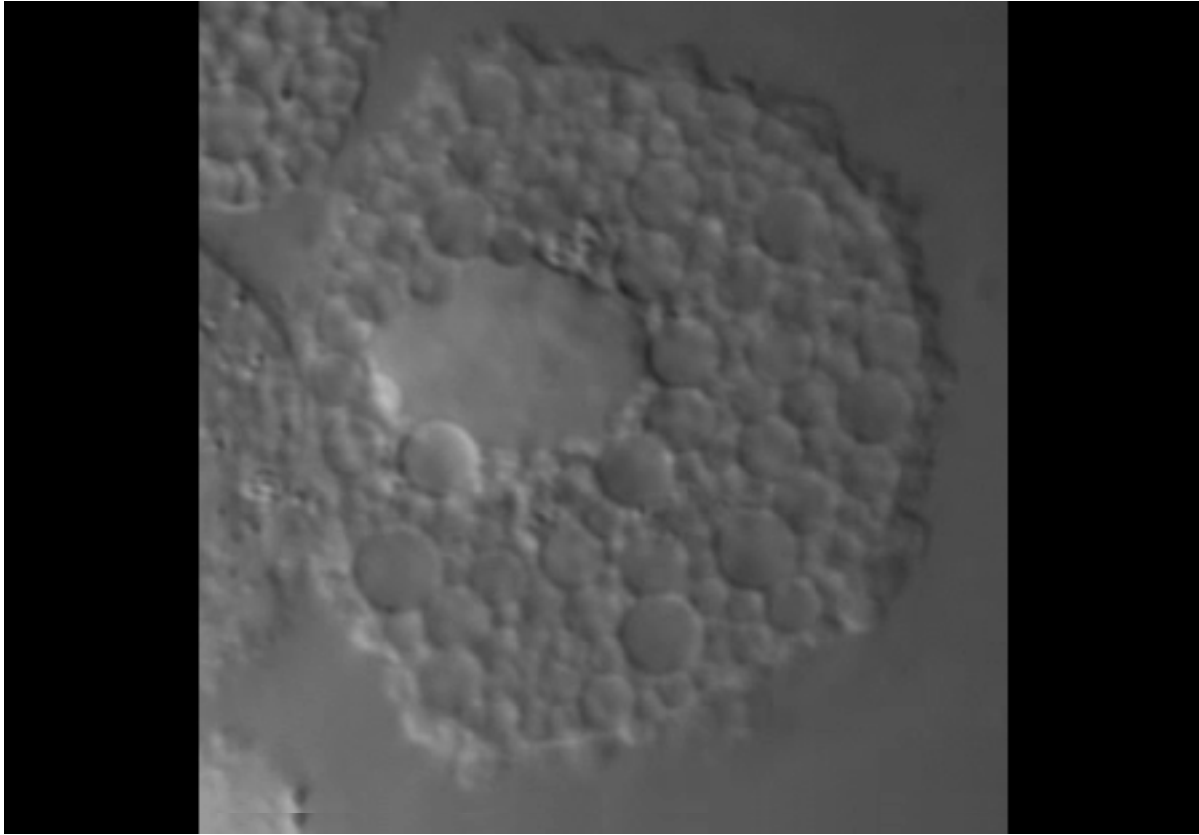


NK-Zellen lösen den programmierten Zelltod (Apoptose) in virusinfizierten Zellen über mehrere Wege aus: Todesrezeptoren (Fas, TNF-Rezeptor) und Granzyme

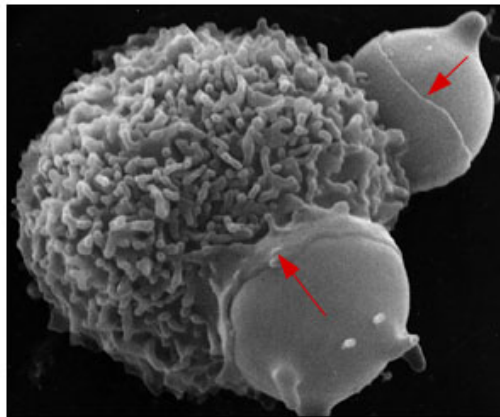


Mastzellen als „Wächter“: schnelle Freisetzung gespeicherter Mediatoren



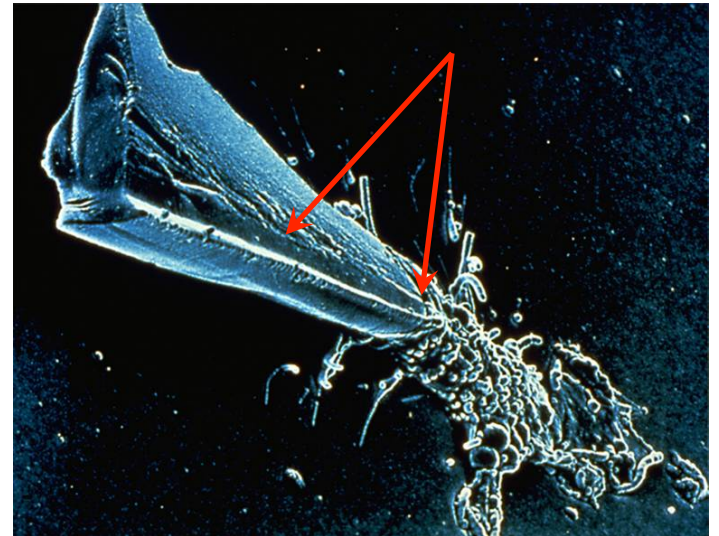
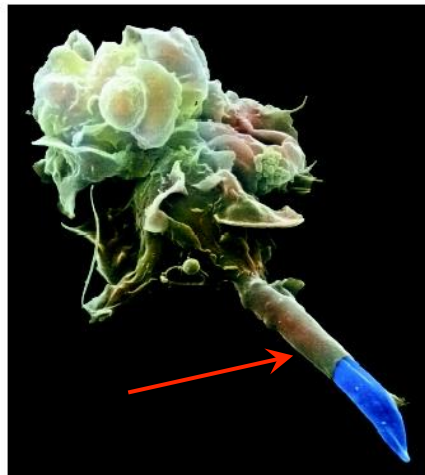


Professionelle Freßzellen: Makrophagen und Mikrophagen (Neutrophile Granulocyten)

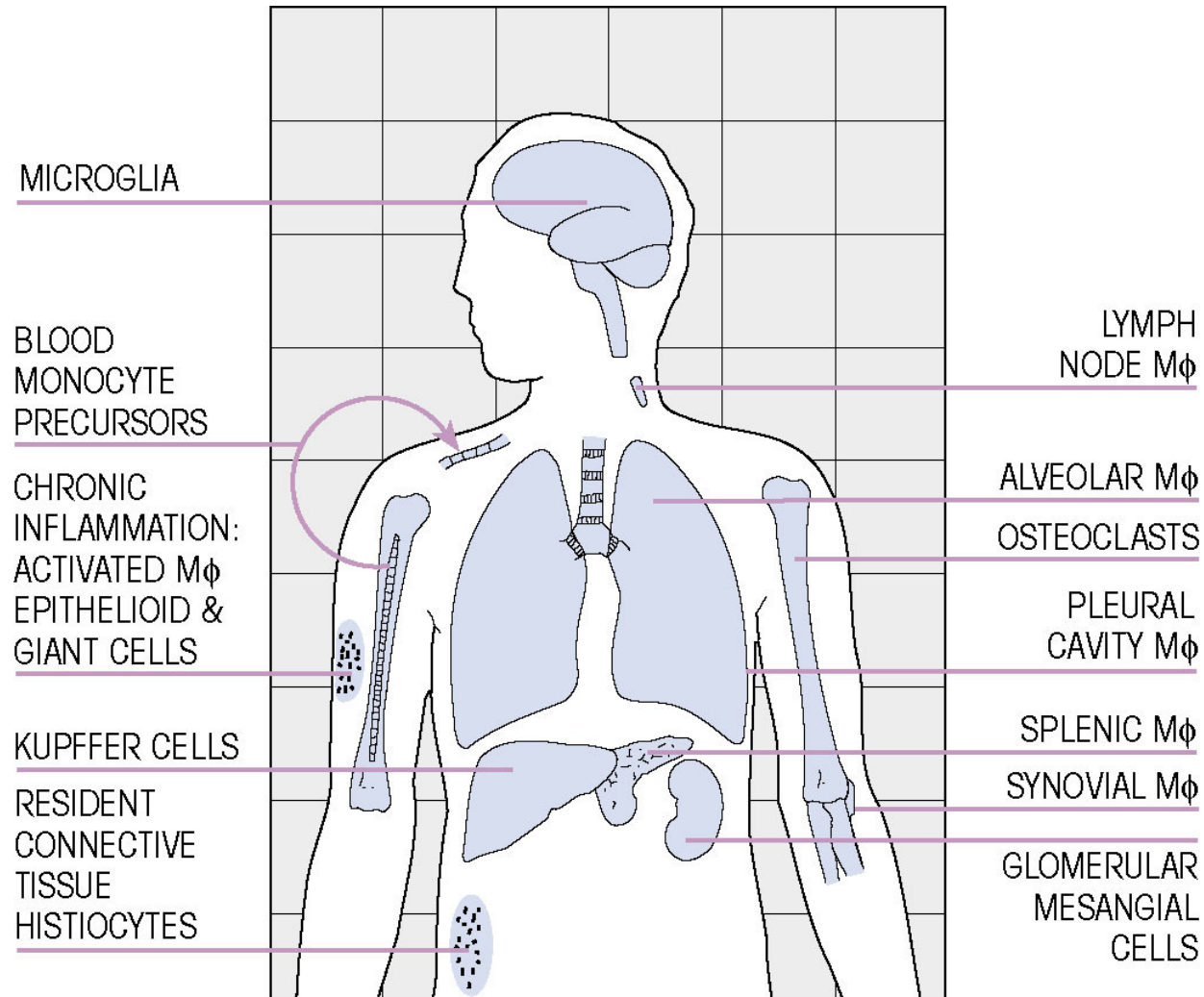


5 µm

©1998 GARLAND PUBLISHING

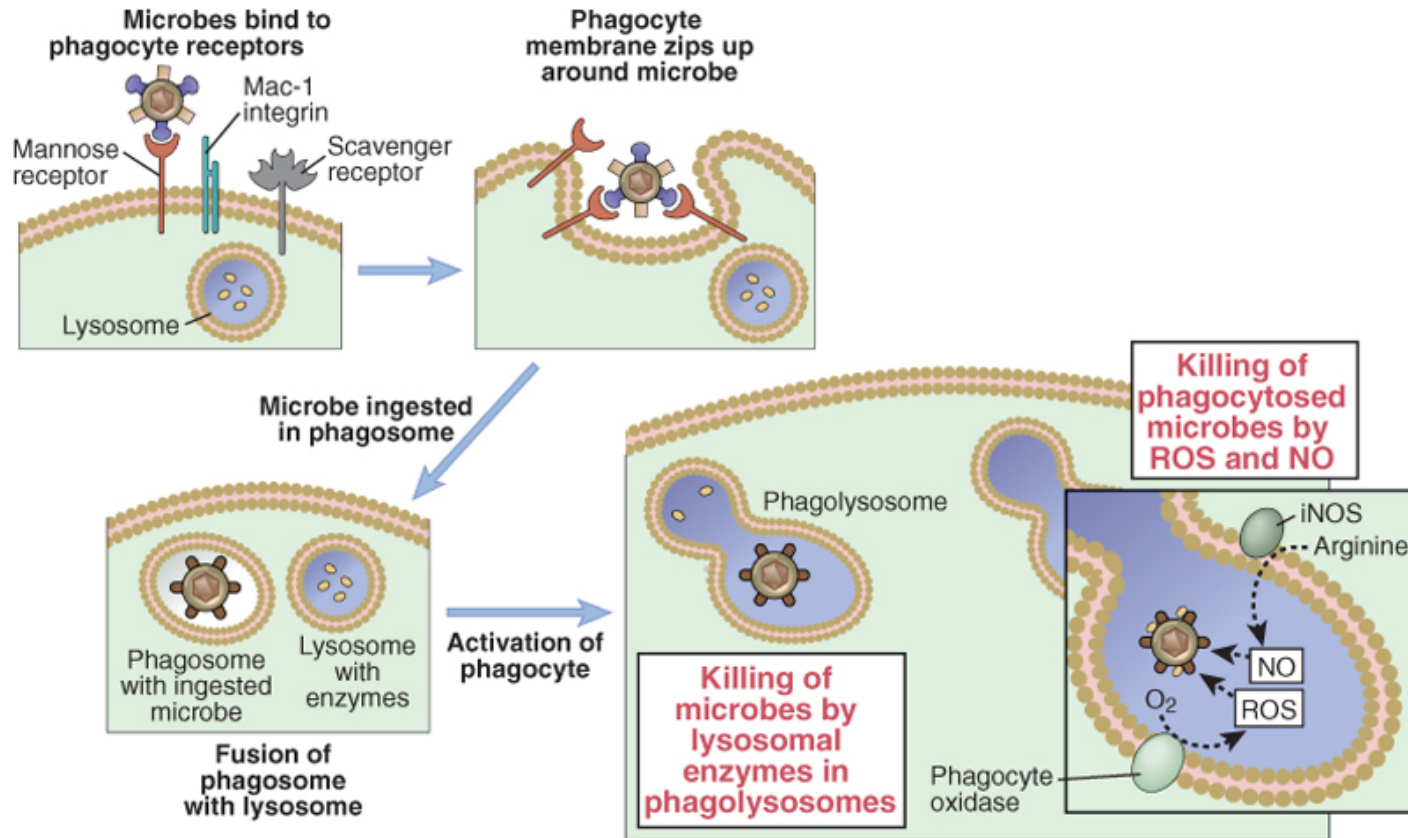


Makrophagen/Monocyten: Bestandteil des Retikuloendothelialen/-histiocytären Systems



From: *Roitt's Essential Immunology* Eleventh Edition

Phagocyten: Makrophagen und Neutrophile Granulocyten („Mikrophagen“)

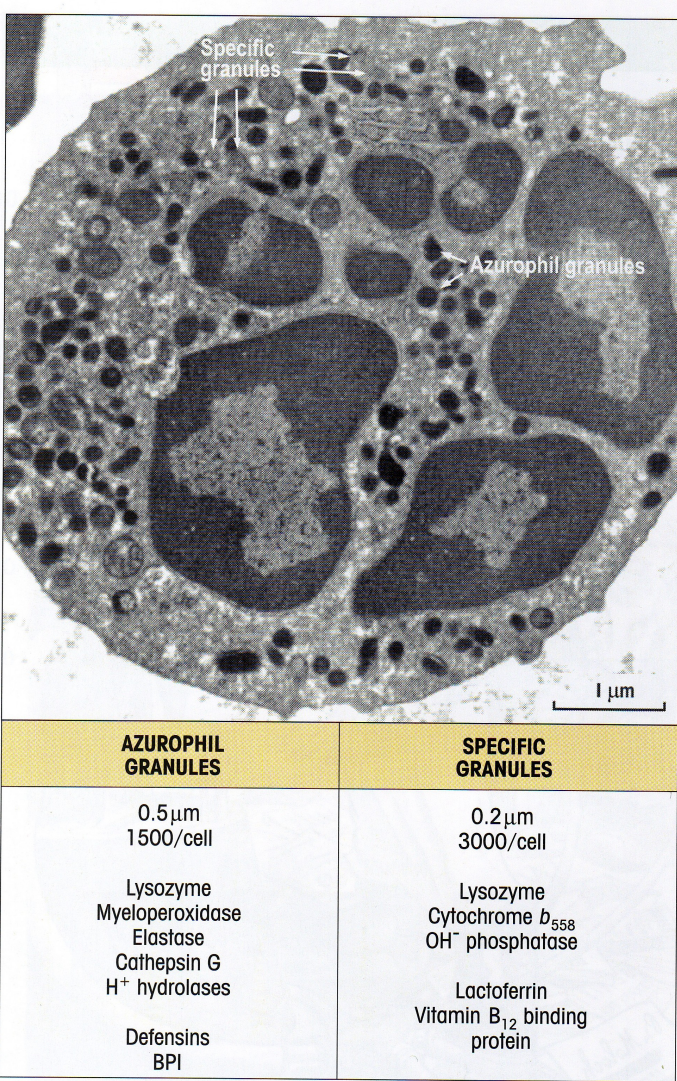


Bakterizide Agentien von Phagocyten

Class of mechanism	Specific products
Acidification	pH=~3.5–4.0, bacteriostatic or bactericidal
Toxic oxygen-derived products	Superoxide O_2^- , hydrogen peroxide H_2O_2 , singlet oxygen $^1O_2^\bullet$, hydroxyl radical $OH^\bullet$, hypohalite OCl^-
Toxic nitrogen oxides	Nitric oxide NO
Antimicrobial peptides	Defensins and cationic proteins
Enzymes	Lysozyme—dissolves cell walls of some Gram-positive bacteria. Acid hydrolases—further digest bacteria
Competitors	Lactoferrin (binds Fe) and vitamin B ₁₂ -binding protein

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

Neutrophile Granulocyten als Effektoren: Unterschiedliche Granula mit spezifischen Funktionen



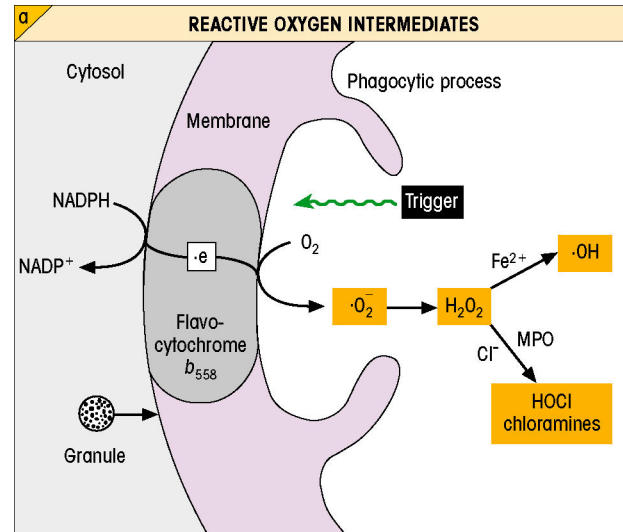
Primäre Granula:
 Sekretion,
 extrazelluläres killen
 Nicht-oxidative Mechanismen

Sekundäre Granula:
 Phagolysosom,
 intrazelluläres killen
 Auch oxidative Mechanismen

Figure 1.3. Ultrastructure of neutrophil. The multilobed nucleus and two main types of cytoplasmic granules are well displayed. (Courtesy of Dr D. McLaren.)

Vielfältige Tötungsmechanismen

Abtöten phagocytierter
extrazellulärer Erreger

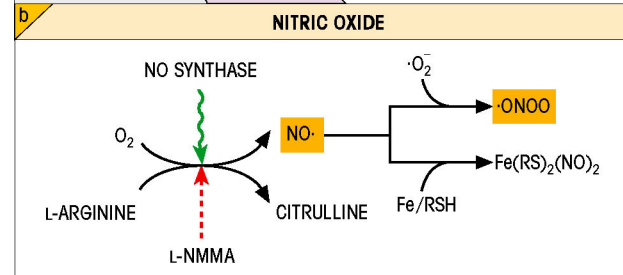


NADPH Oxidase-Reaktion (Cytb558-verm.):
 $\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{O}_2^-$ (Superoxid Anion)

Superoxid-Dismutase Reaktion:
 $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$

Myeloperoxidase Reaktion (sezerniert):
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{ClO}^-$ (Hypochlorit)

Abtöten von
Erregern im Cytosol



c **OXYGEN-INDEPENDENT MECHANISMS**

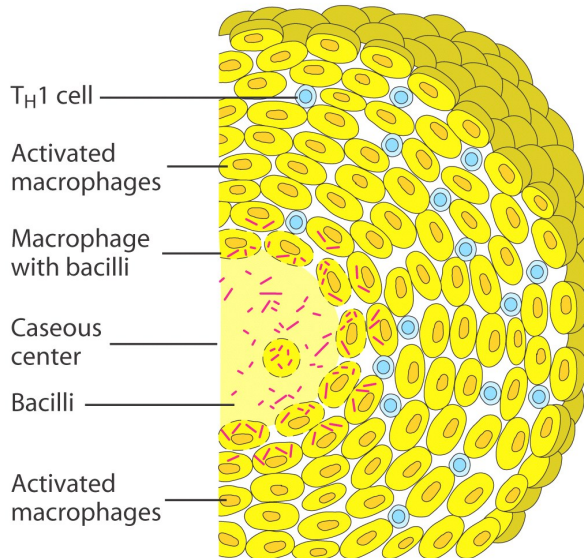
Cathepsin G Low mol. wt defensins High mol. wt cationic proteins Bactericidal permeability increasing protein (BPI)	Damage to microbial membranes
Lysozyme	Splits mucopeptide in bacterial cell wall
Lactoferrin	Complex with iron
Proteolytic enzymes Variety of other hydrolytic enzymes	Digestion of killed organisms

Chronische Granulomatose: Beeinträchtigte Phagocytenfunktion

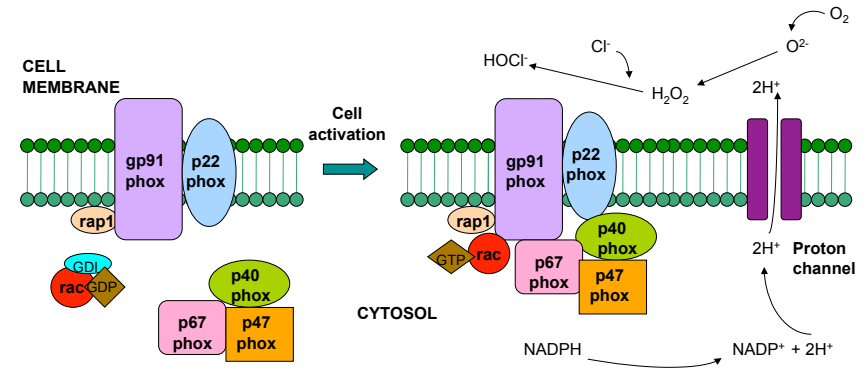
Genetische Defekte der NADPH Oxidase
Am häufigsten Mutationen des gp91^{phox}
(X-gekoppelt)

➡ Hohe Infektionsanfälligkeit,
Opportunistische Erreger
(*Aspergillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* etc.)

Persistierende Infektionen führen zur Bildung von
Granulomen in verschiedensten Organen

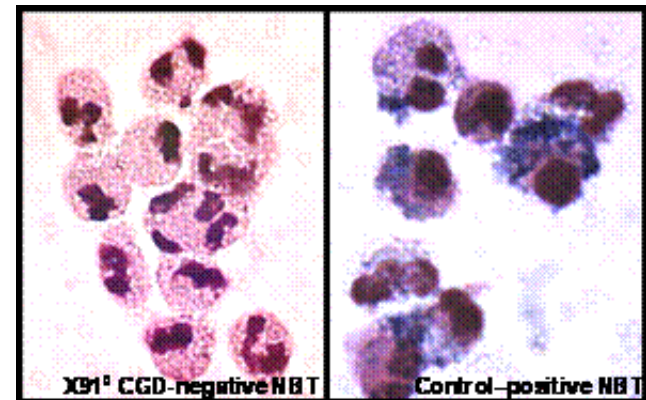


Goldsby, Immunology, 5. Aufl.



Assari Medical Immunology 2006 5:4

Nachweis:



NBT reduction test

CGD Diagnosis Laboratory, Grenoble

Dendritische Zellen: Wächter und Bindeglied zur adaptiven Immunität

Dendritische Zellen:

In den zentralen und peripheren lymphoiden Organen,
In der Haut (Langerhans Zellen)

Antigenpräsentation
Toleranzinduktion

