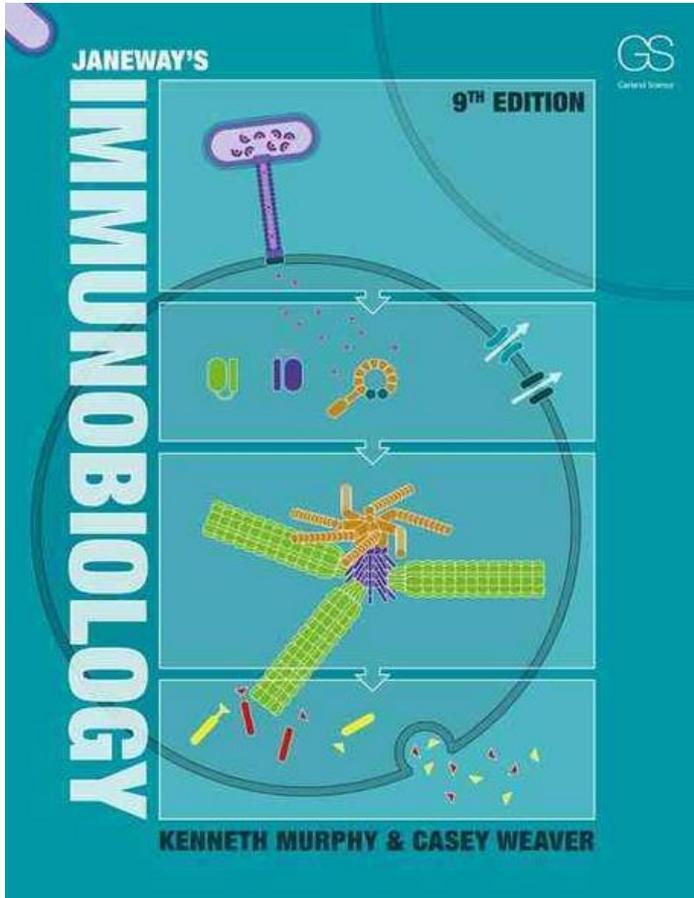


Einführung in die Immunologie

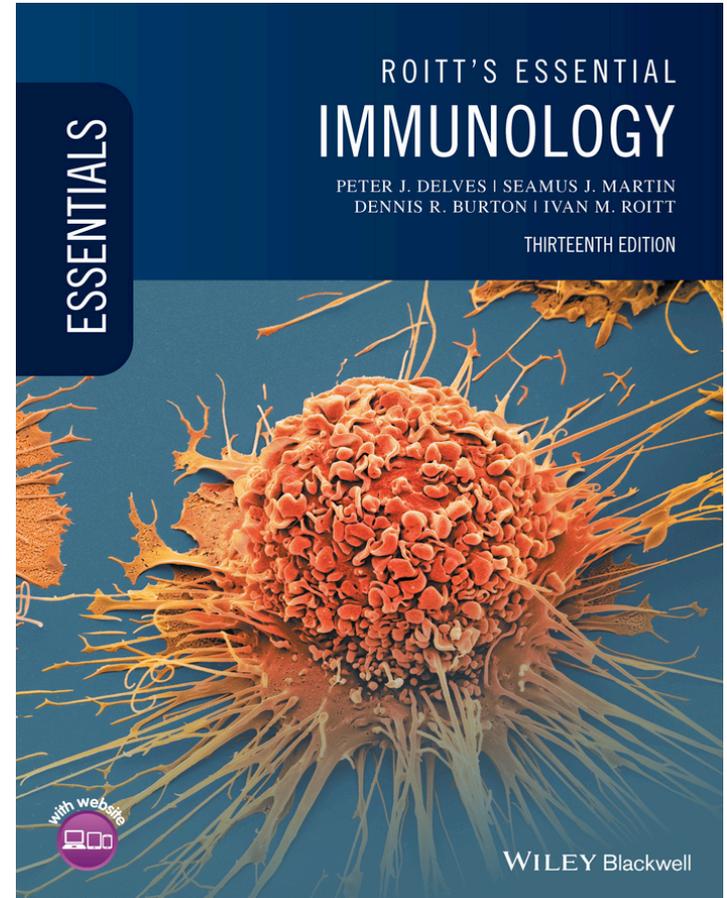


PD Dr. Michael Stassen

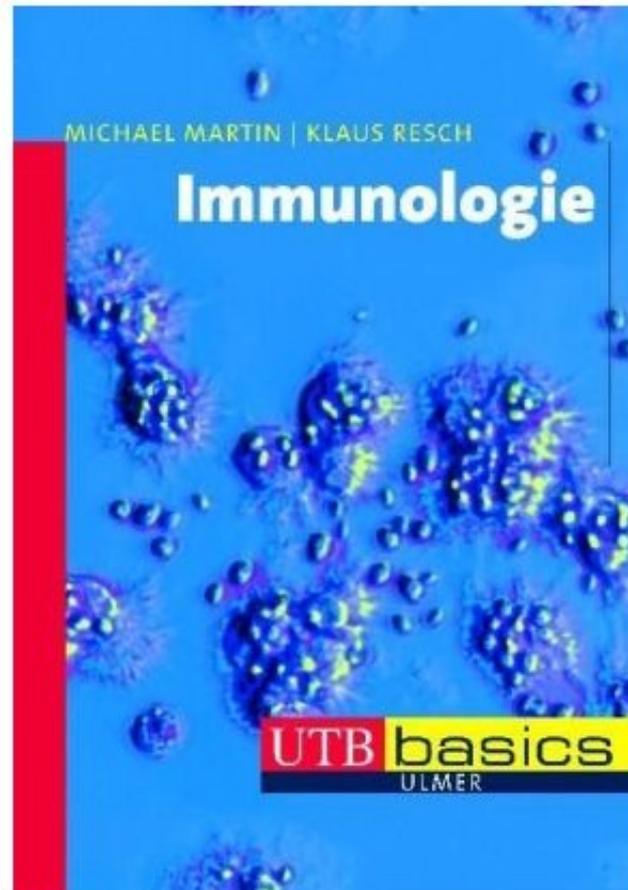
„The perfect antiseptic may prove as elusive as the Philosopher`s Stone, and until it is found it seems best to leave the task of destroying bacteria to the human body, which in the performance of its normal functions kills enourmous numbers every day.“



904 Seiten
59 €



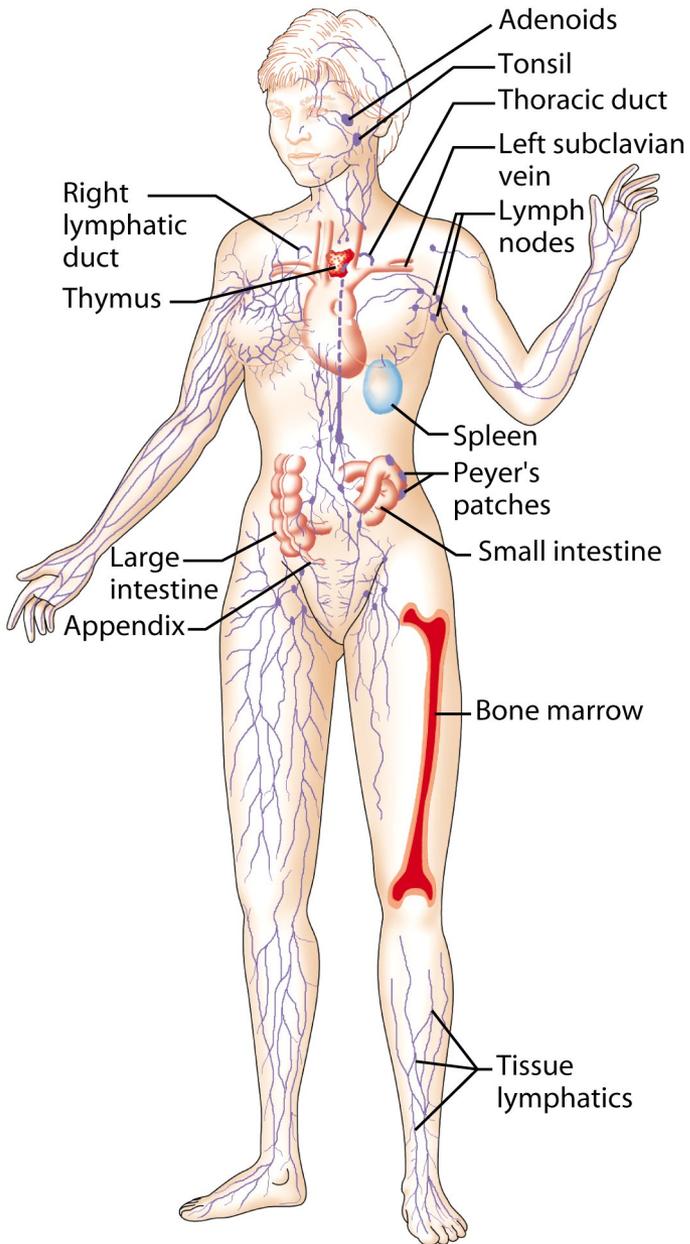
576 Seiten
57 €



320 Seiten
1. Aufl. 2009
EURO 29,90.-

Lymphatische Organe und Hämatopoese





Organe des Immunsystems

Primäre / Zentrale lymphoide Organe

Bildung und Differenzierung von Leukocyten und Erythrocyten
Induktion zentraler Toleranz („Erziehung“)

Knochenmark, Thymus

Sekundäre / Periphere lymphoide Organe

Initiierung adaptiver Immunreaktion
Induktion peripherer Toleranz

Lymphknoten (Antigene in Gewebe)

Milz (Antigene im Blut)

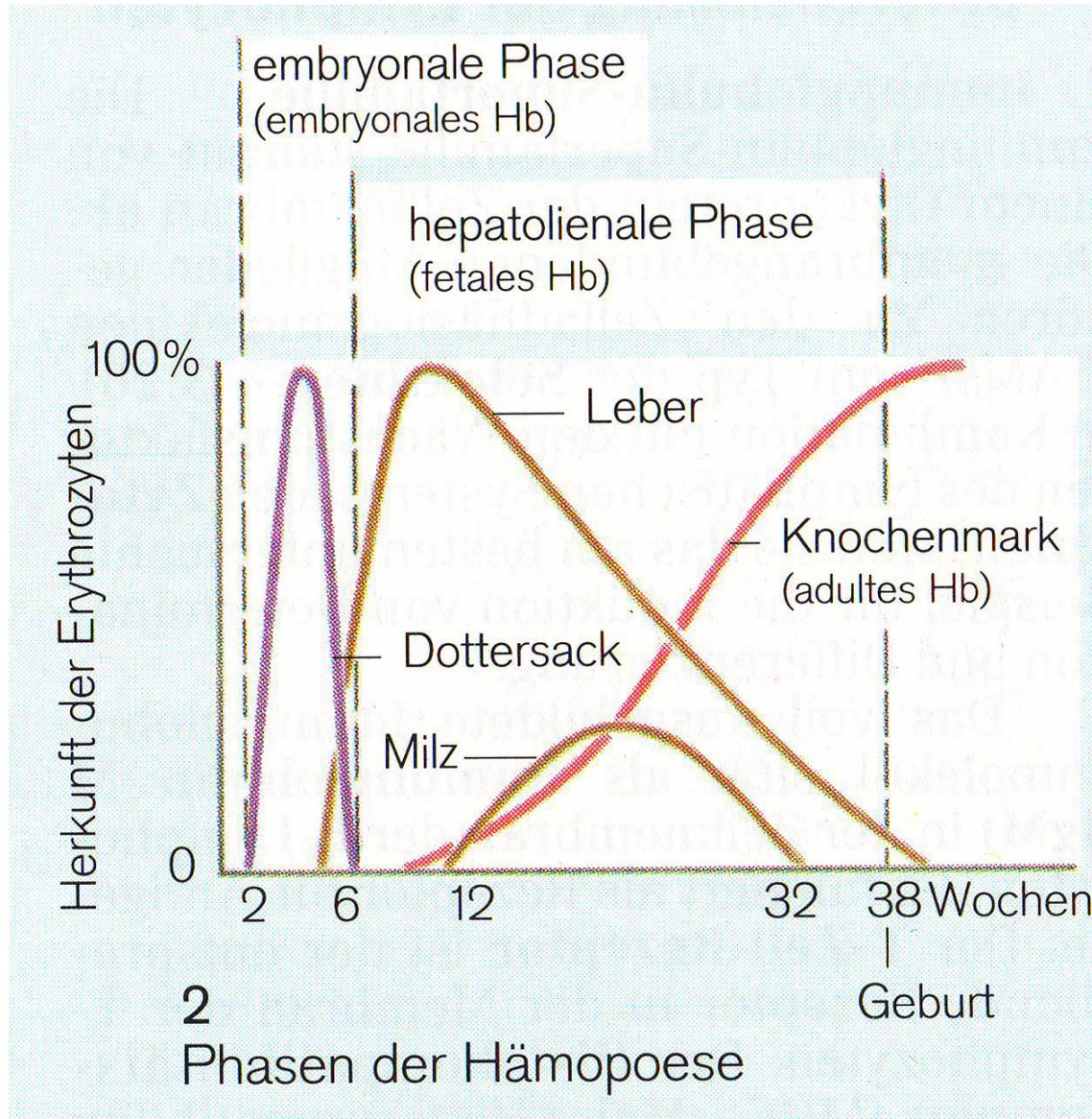
Peyer's Plaques

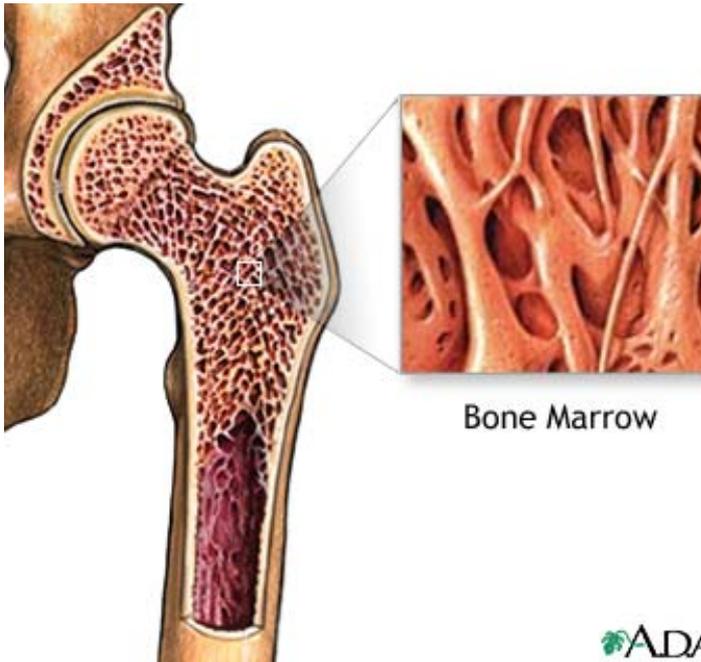
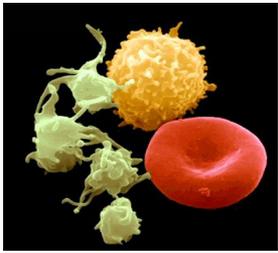
Appendix, Tonsillen, Adenoide

} Einkapselte Organe

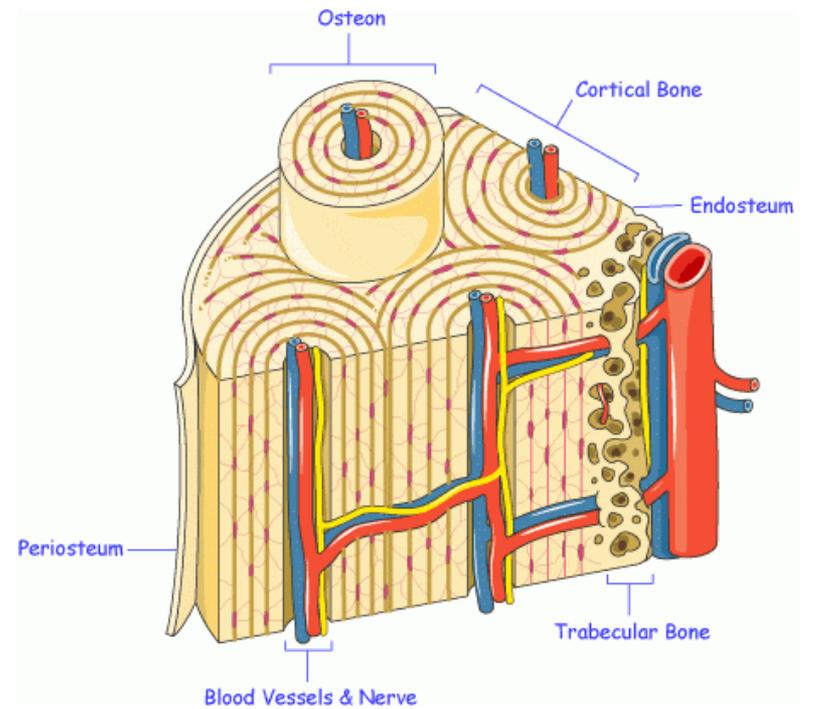
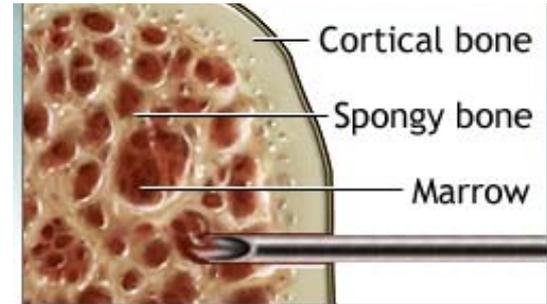
} „Mucosa-associated lymphoid tissue“
(MALT)

Blutbildende Organe während der Ontogenese

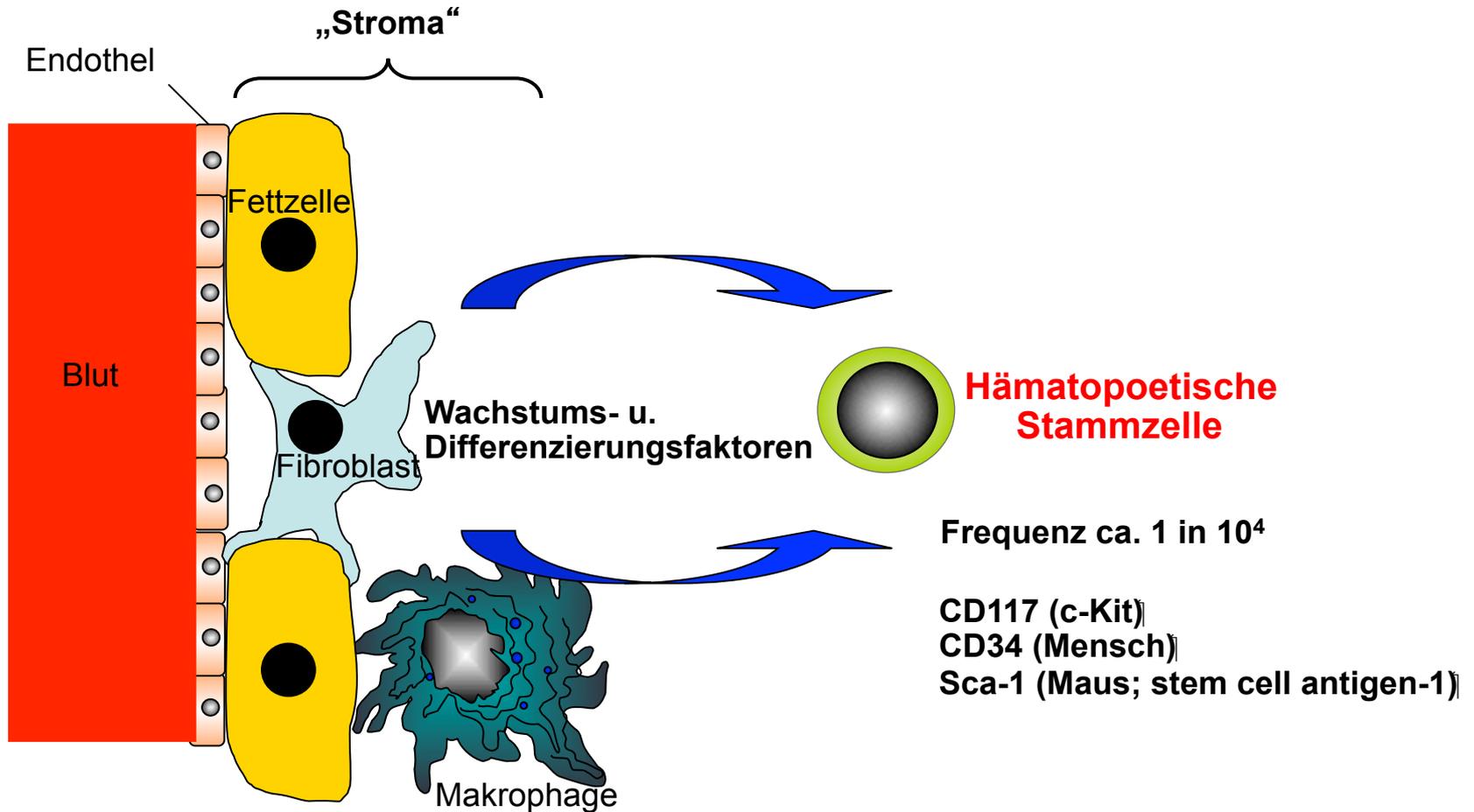


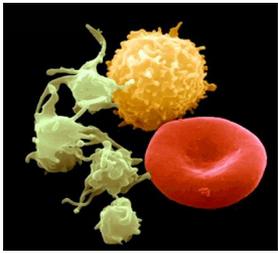


ADA



Hämatopoese (Blutbildung) im Knochenmark





Hämatopoetische Stammzelle: Selbsterneuerung und Differenzierung

Frequenz ca. 1 in 10^4 KMZ

CD117 (c-Kit)
CD34 (Mensch)
Sca-1 (Maus; stem cell antigen-1)

**Hämatopoetische
Stammzelle**



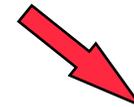
LIF
(Leukemia
Inhibitory
Factor)

SCF



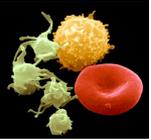
IL-3 („multi-CSF“)
GM-CSF

**myeloide
Stammzelle**



Flt3-Ligand
IL-7

**lymphoide
Stammzelle**



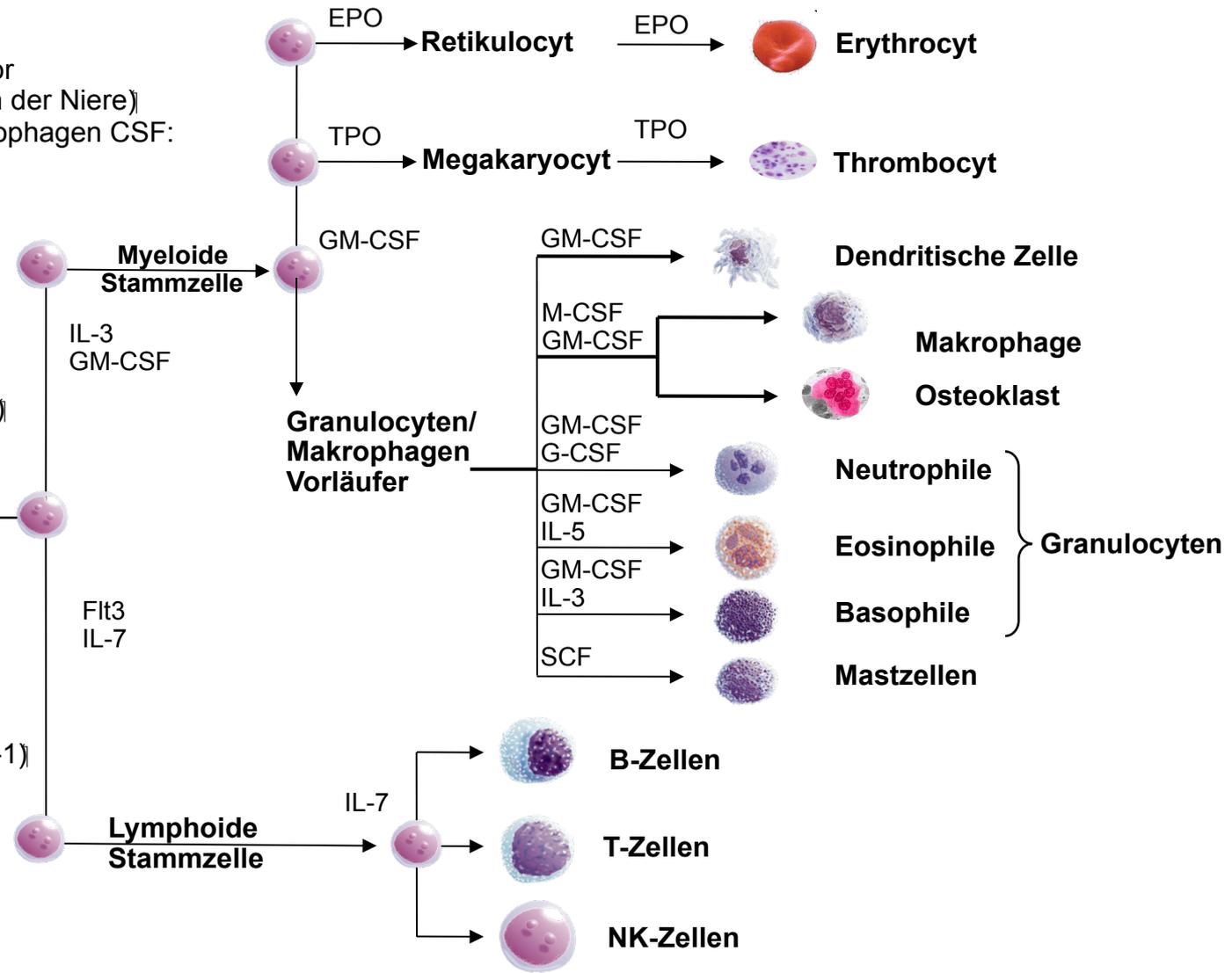
Wichtige Schritte und Differenzierungsfaktoren der Hämatopoese

CD: Cluster of Differentiation
 CSF: Colony Stimulating Factor
 EPO: Erythropoetin (Bildung in der Niere)
 G/M-CSF: Granulocyten/Makrophagen CSF
 IL: Interleukin (Cytokin)
 TPO: Thrombopoetin

LIF (Leukemia Inhibitory Factor)
 SCF (Stem Cell Factor)

Hämatopetische Stammzelle

„Marker“:
 CD117 (c-Kit)
 CD34 (Mensch)
 Sca-1 (Maus; stem cell antigen-1)



T-Zellen entwickeln sich im Thymus aus unreifen Vorläufern, die aus dem Knochenmark über das Blut einwandern

Knochenmark (KM):

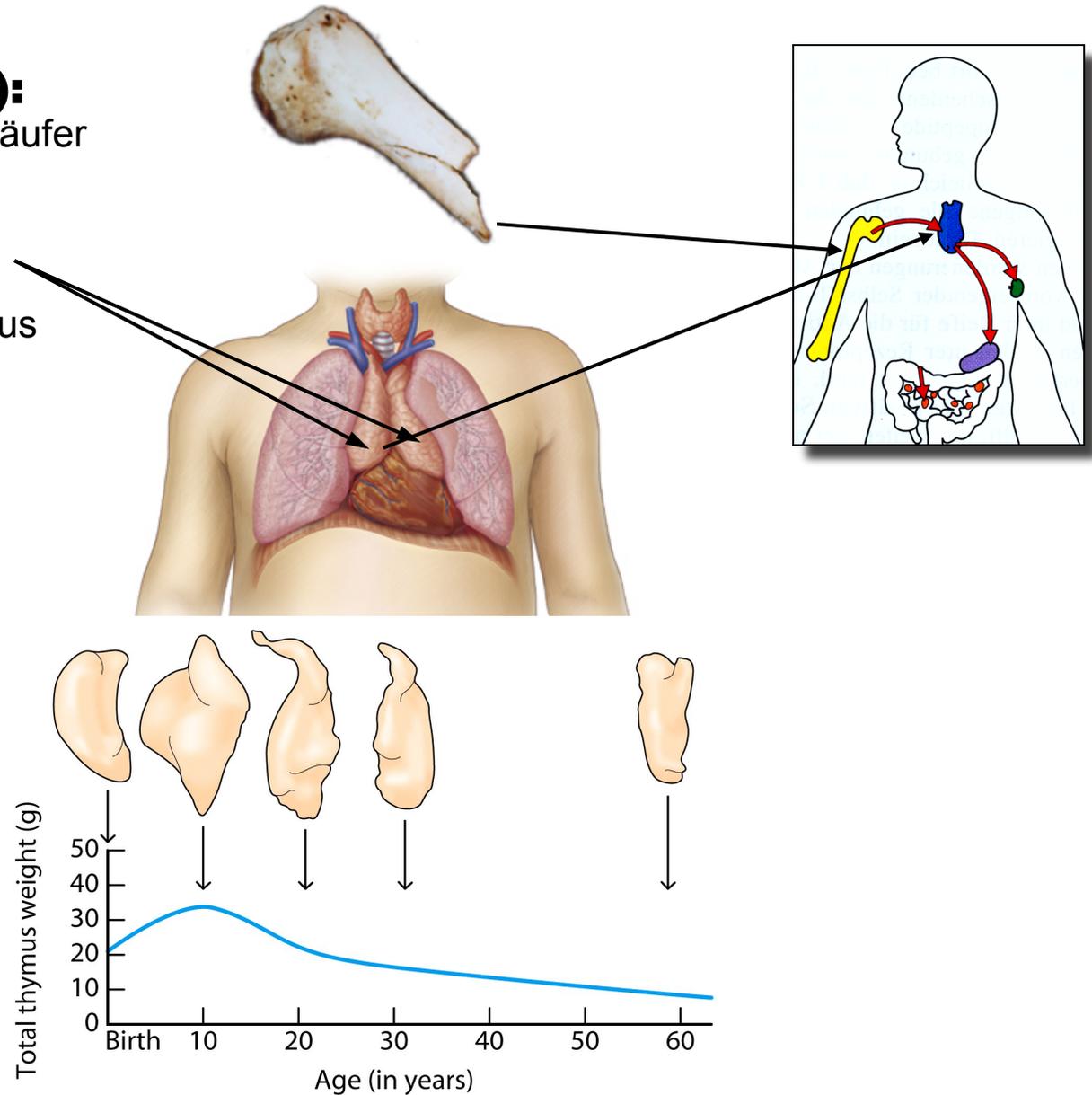
Entstehung der T-Zell Vorläufer

Thymus:

Entstehung der T-Zellen aus Vorläuferzellen des KM, Erziehung der T-Zellen

Peripherie:

„Naive“ T-Zellen



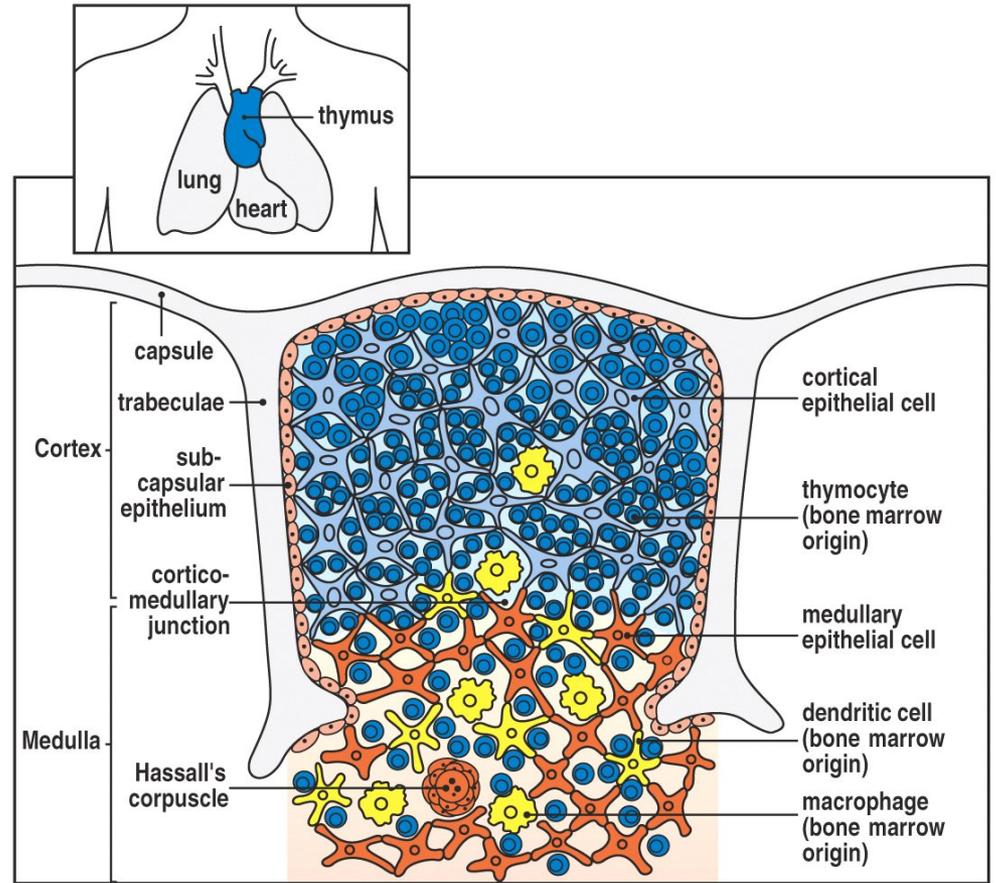
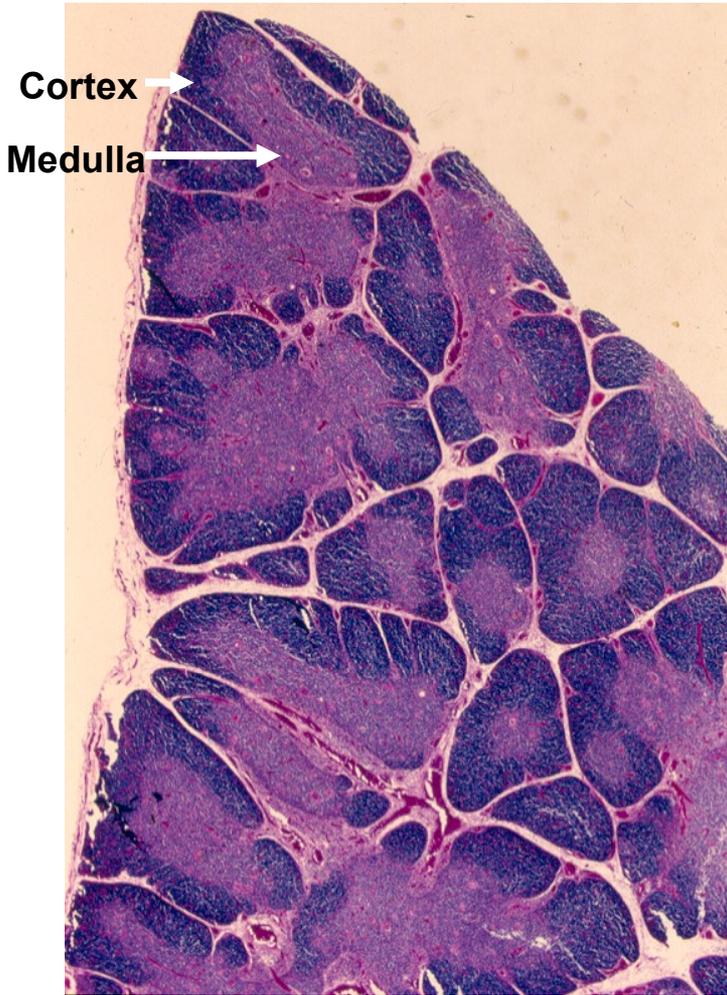
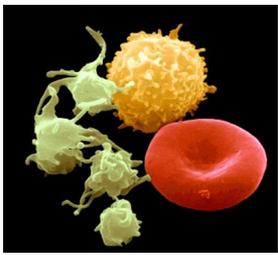
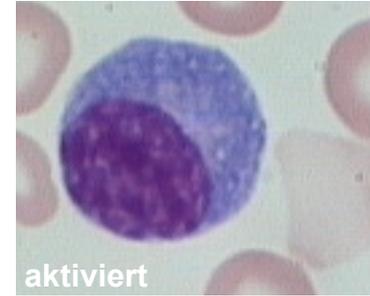
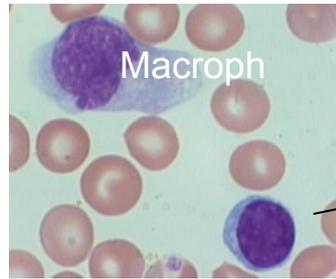


Figure 7-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



T-Zellen:



T-Lymphocyten (T-Zellen: Entwicklung im Thymus, Thymus-"Erziehung")

a) Cytotoxische T-Zellen (Tc, CD8⁺ / CD4^{-neg})# : “kill” Virus-infizierter Zellen
“kill“ von Tumorzellen

b) T-Helferzellen (Th, CD4⁺ / CD8^{-neg}):

Th1-Zellen: Makrophagenaktivierung, Hilfe für Tc-Zellen
Helferzellen zellulärer Immunreaktionen

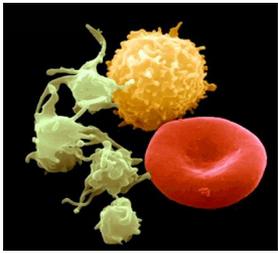
Th2-Zellen: B-Zellhilfe (IgG1, IgE), Helferzellen humoraler*) Immunreaktionen

Th17-Zellen: Fördern sehr früh zelluläre Immunreaktion; Autoimmune Reaktionen

c) T-Regulatorische Zellen (CD4⁺, CD25⁺ CD8^{-neg}):

Suppressorzellen zur Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz

#) CD = Cluster of Differentiation; *) Humor = Flüssigkeit (Serum)



B-Zellen:

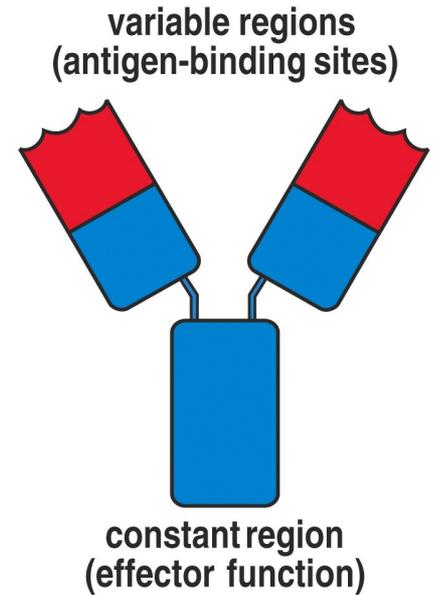
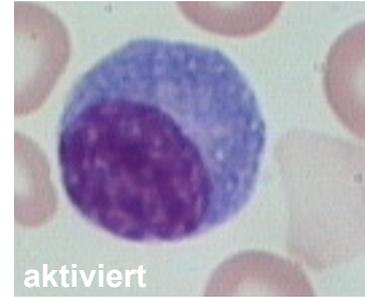
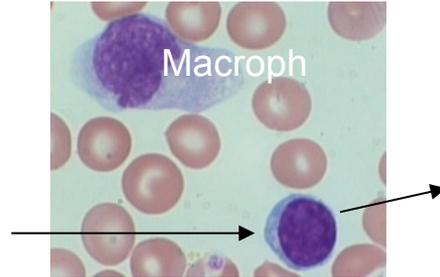


Figure 1-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

B-Lymphocyten (B-Zellen: Entwicklung im Knochenmark)

**B-1 B-Zellen: Selbsterneuernd im Peritonealraum
produzieren konstitutiv überwiegend IgM-Antikörper
(natürliche Antikörper)**

B-2 B-Zellen: Rekrutierung aus dem Knochenmark

- konventionelle B-Zellen, produzieren Antikörper (Ak) nach Aktivierung
- Ak zur Opsonisierung von Mikroorganismen
- Ak zur Toxinneutralisation
- Antigenpräsentation

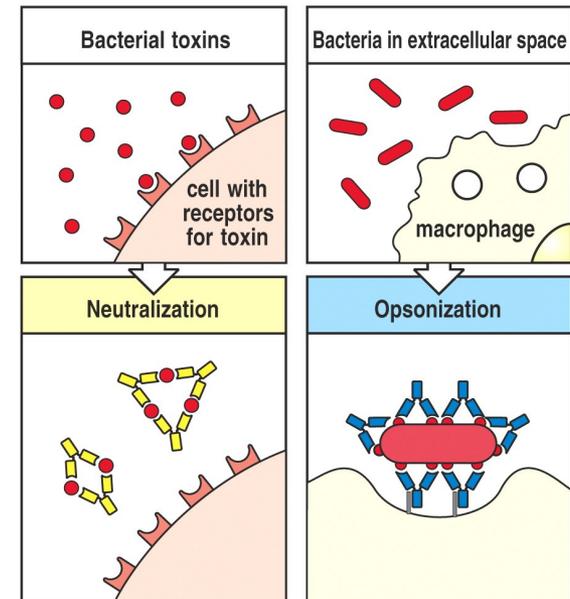
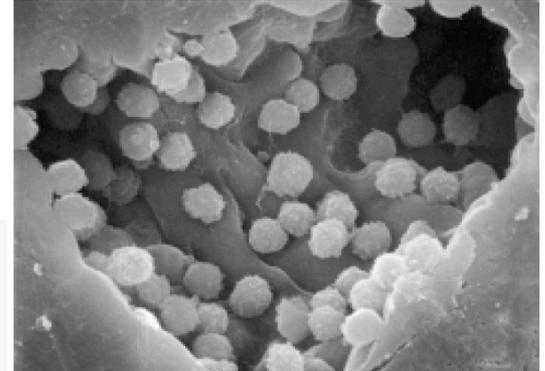
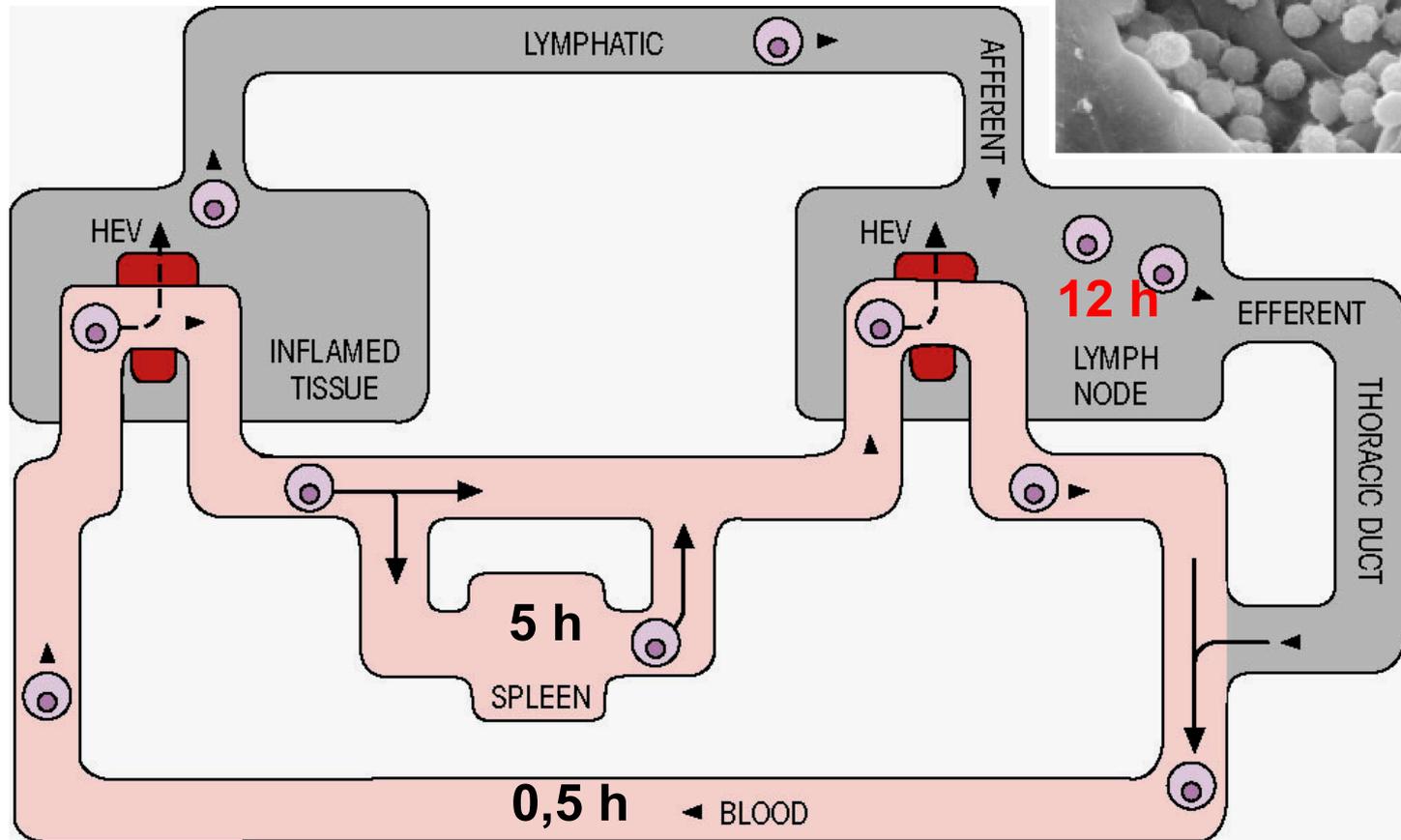


Figure 1-24 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Lymphocytentransmigration in Blut und Lymphe

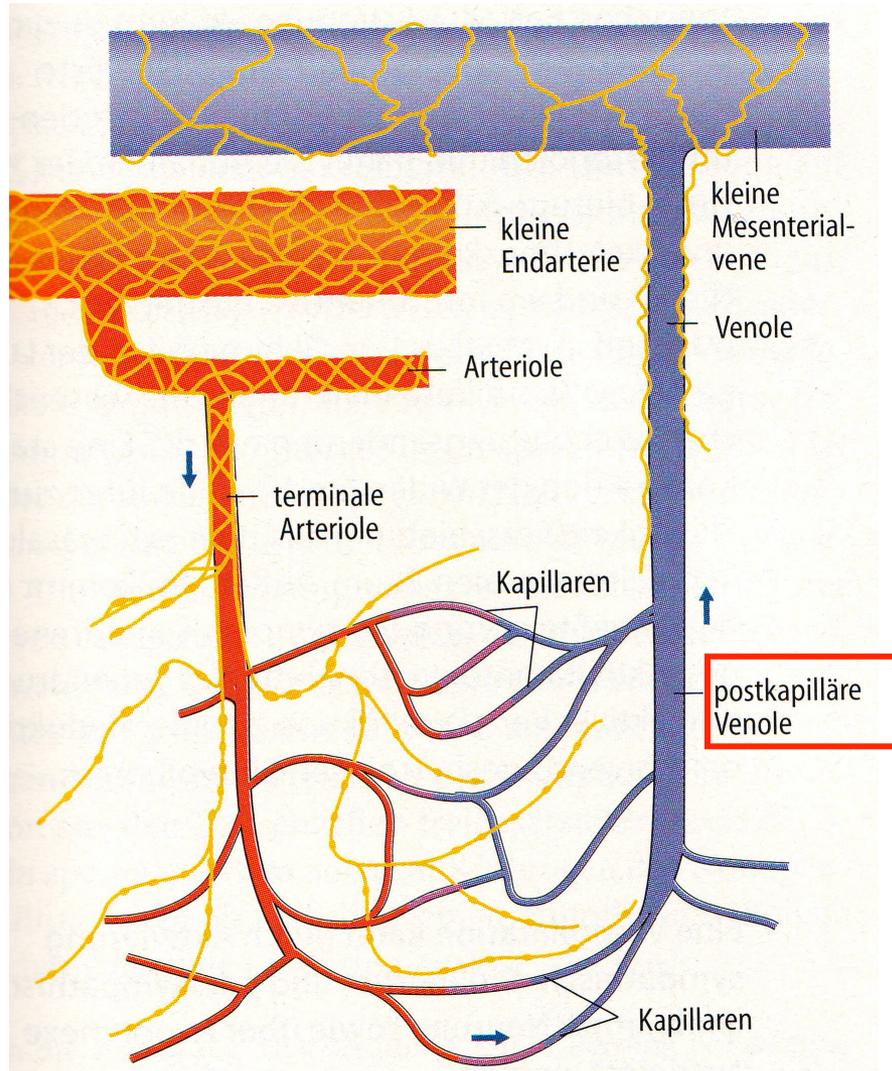


From: *Roitt's Essential Immunology* Eleventh Edition

Elephantiasis



Terminale Strombahn und postkapilläre Venolen

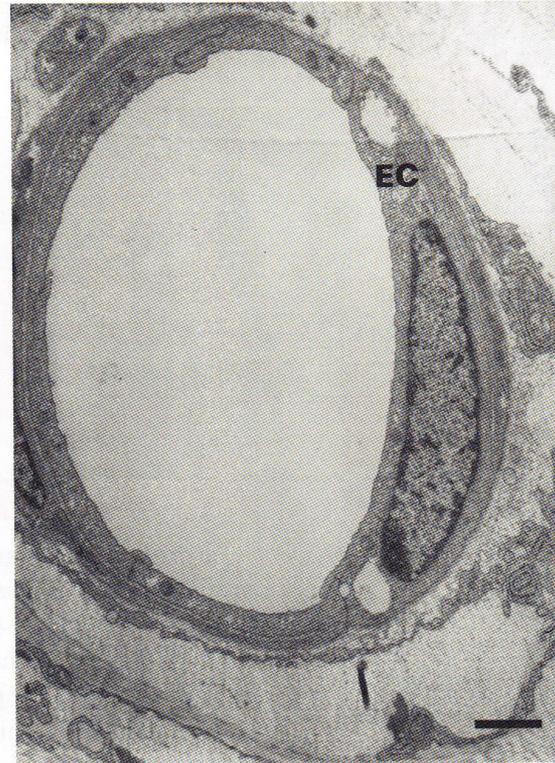


(Schmidt & Thews, Physiologie des Menschen)

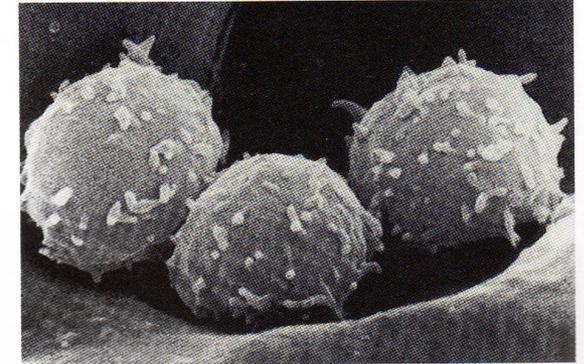
Lymphocyten verlassen das Blutsystem an „High endothelial venules“ im Bereich der postkapillären Venolen



(a)



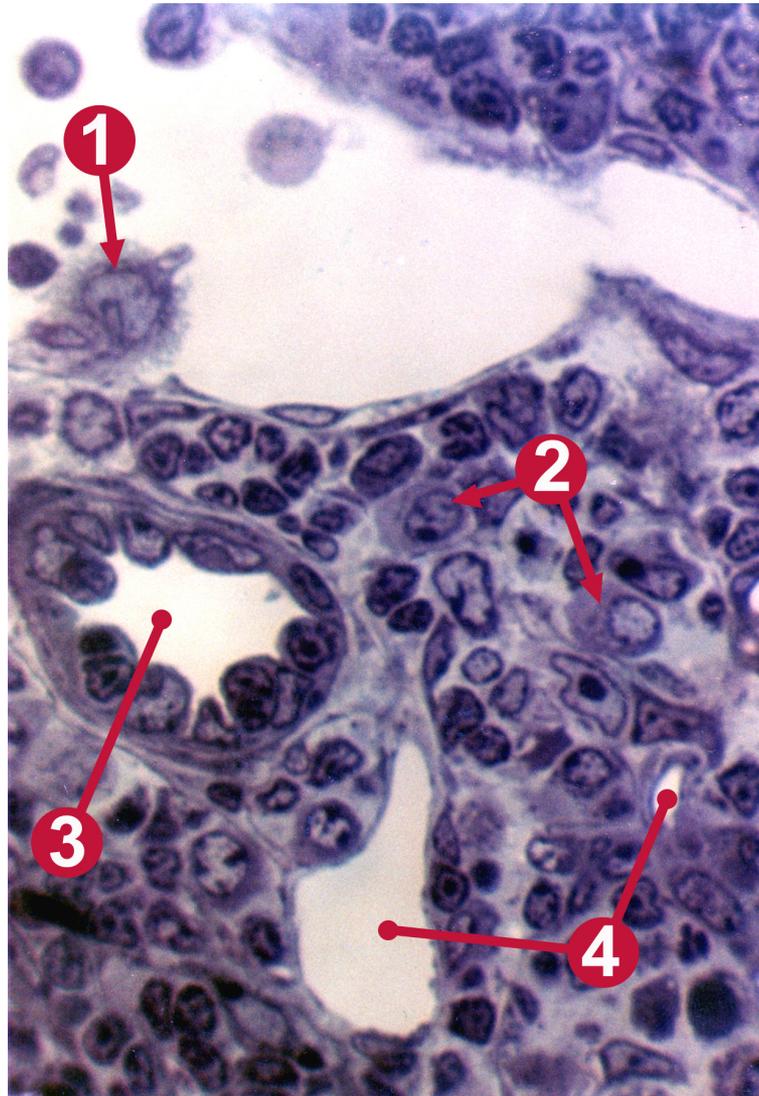
(b)



(c)

Figure 7.5. Lymphocyte association with postcapillary venules. (a) High-walled endothelial venules (HEV) in rat cervical lymph nodes showing intimate association with lymphocytes (Ly). (b) Flattened capillary endothelial cell (EC) for comparison. (c) Lymphocytes adhering to HEV (scanning electron micrograph). ((a) and (b) Kindly provided by Dr Ann Ager and (c) by Dr W. van Ewijk.)

HEV in Lymphknoten



- 1 Makrophage
- 2 Lymphocyten
- 3 Postkapilläre Venole
mit kubischem Endothel
- 4 Lymphgefäß/Kapillare

Lymphatische Organe besitzen eine ‚Architektur‘



Figure 1-18 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Lymphatische Organe besitzen eine ‚Architektur‘

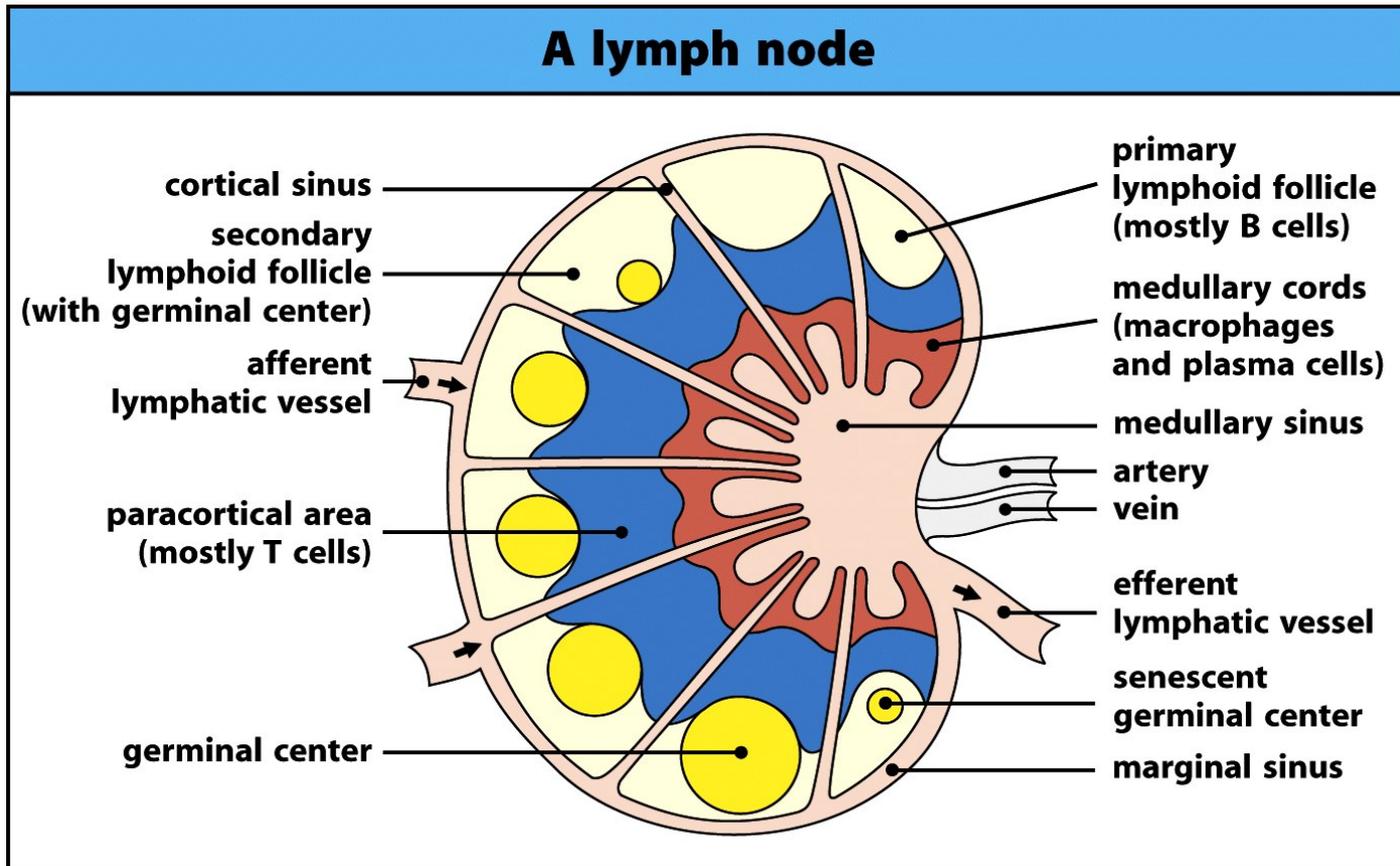


Figure 1-18 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Merkmale des angeborenen Immunsystems

- *sofort verfügbar, „erste Verteidigungslinie“*
 - > *schnelle Reaktion auf Infektion (Minuten!)*
- *Pathogenerkennung erfolgt über vorgefertigte Rezeptoren (in Genen kodiert, < 100?) mit breiter Spezifität*
- *Anlockung von anderen Mitgliedern des Immunsystems*

Aber:

- *kein „Gedächtnis“ -> kein „Lerneffekt“*
- *keine wirklich Erreger-spezifischen Rezeptoren*

Merkmale des angeborenen Immunsystems

- *sofort verfügbar, „erste Verteidigungslinie“*
 - > *schnelle Reaktion auf Infektion (Minuten!)*
- *Pathogenerkennung erfolgt über vorgefertigte Rezeptoren (in Genen kodiert, < 100?) mit breiter Spezifität*
- *Anlockung von anderen Mitgliedern des Immunsystems*

Aber:

- *kein „Gedächtnis“ -> kein „Lerneffekt“*
- *keine wirklich Erreger-spezifischen Rezeptoren*

Merkmale des adaptiven Immunsystems

- *Pathogenwiedererkennung*
 - > *immunologisches Gedächtnis*
- *Pathogenerkennung erfolgt über Rezeptoren mit sehr hoher Spezifität*

Aber:

- *es benötigt Zeit (Expansion von Klonen)*
 - > *Reaktion auf Infektion nach 3-4 Tagen*
- *Problem der Reaktion gegen „Selbst“/Autoimmunität*

Antigenrezeptoren auf Lymphozyten

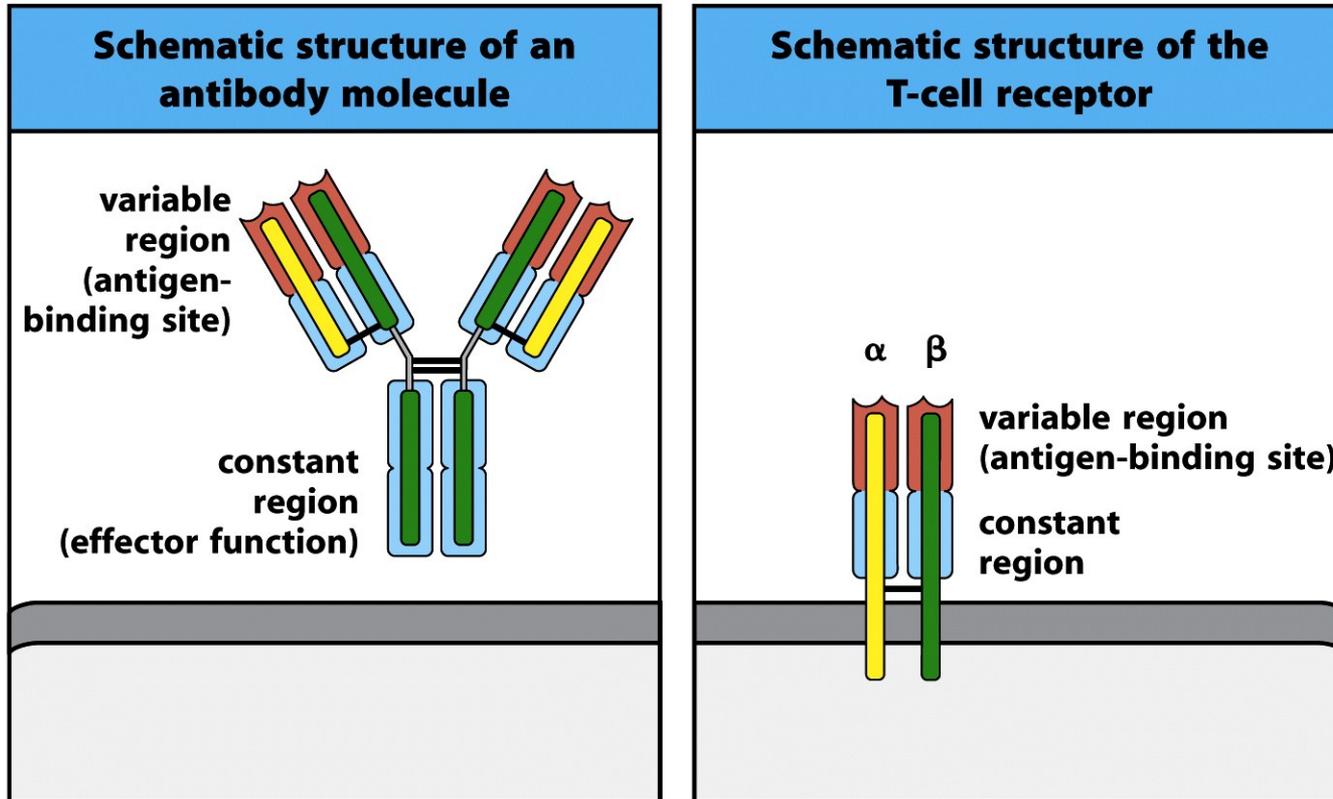
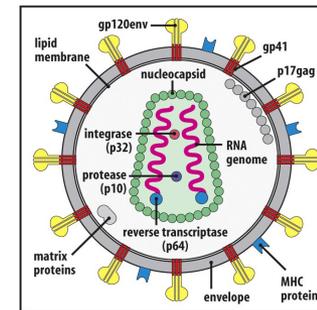


Figure 1-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Antigen: Struktur auf einem Pathogen (Teil eines Moleküls z.B. Proteinbruchstück, Glykosylierung, Phosphorylierung; Lipide)



Entstehung der Rezeptoren aus Gensegmenten

Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9×10^6		5.8×10^6	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Charakteristika einer primären B-/T-Zellantwort

Theoretisch gibt es $>10^8$ verschiedene Spezifitäten, d.h. bei etwa 10^9 - 10^{10} Zellen gibt es ca. **10-100** naive Zellen **gleicher** Spezifität

Problem:

1. Geringe Frequenz von Zellen gleicher Spezifität (Lymphknoten !!!)
2. Langsame Reaktionszeit (Proliferation und Antikörperproduktion nach 2-3 Tagen)

(Schnelle Reaktionszeit bei sekundärer Aktivierung: Cytokinproduktion (T-Zellen), Proliferation und Antikörperproduktion (B-Zellen) nach wenigen Stunden)

Klonale Selektionstheorie (Frank Macfarlane Burnet)

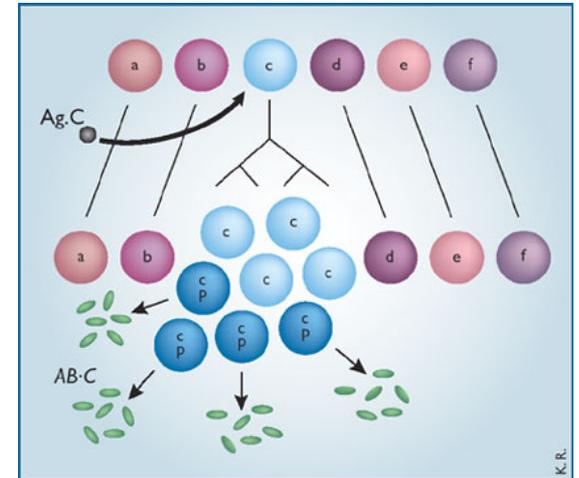
1. Jeder Lymphozyt (B-, T-Zellen) hat nur Antigenrezeptoren einer Spezifität (ca. 10^4 - 10^5 /Zelle)
2. Lymphocyten werden nach Bindung an ein fremdes Molekül (Antigen) aktiviert
3. Proliferation und Differenzierung zu Effektorzellen: Alle Nachkommen einer naiven Zelle haben die gleiche Spezifität

Resultat: **Klonale Expansion**

Problem: **autoreaktive Zellen**

4. Beseitigung autoreaktiver (autoaggressiver) Zellen in einem frühen Entwicklungsstadium (T-Zellen: im Thymus, B-Zellen: im Knochenmark)

Resultat: **Klonale Deletion**



B-Zellen entwickeln sich im Knochenmark

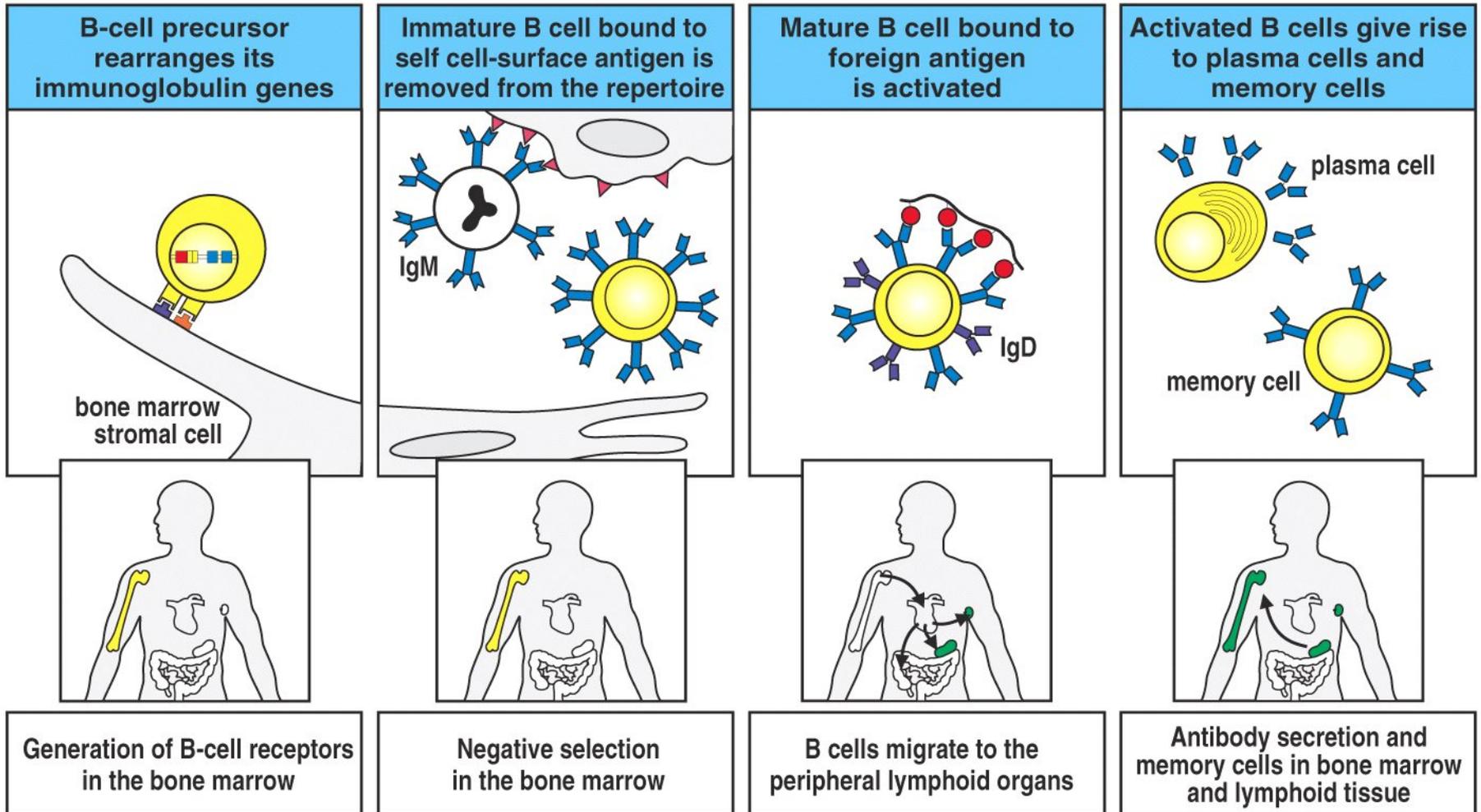
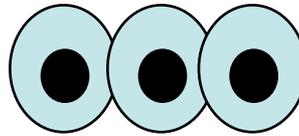


Figure 7-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



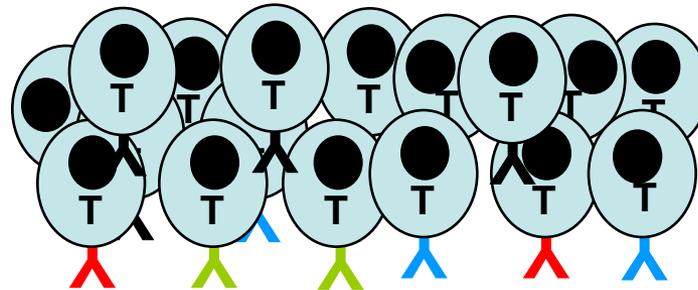
Negative Selektion: Deletion oder Anergie

Vermehrung und „Erziehung“ der Thymocyten im Thymus



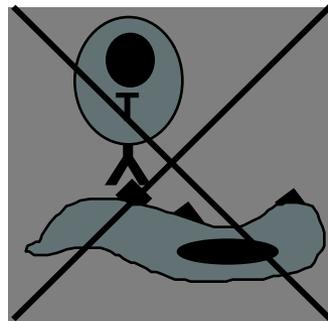
Knochenmark

Randomisierte
Entstehung der T-Zell
Rezeptoren



Thymus

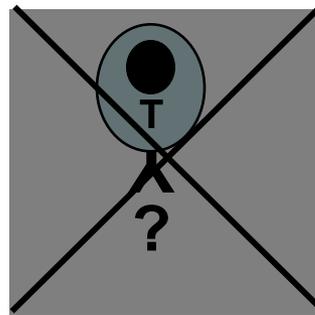
Sehr starke
Erkennung
von „Selbst“



Gefährlich

Negativselektion

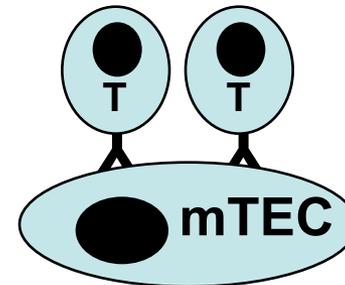
Keine
Erkennung



Nutzlos

Ignoranz

Intermediäre
Erkennung
von „Selbst“



Nützlich

Positivselektion

Ablauf einer Immunantwort

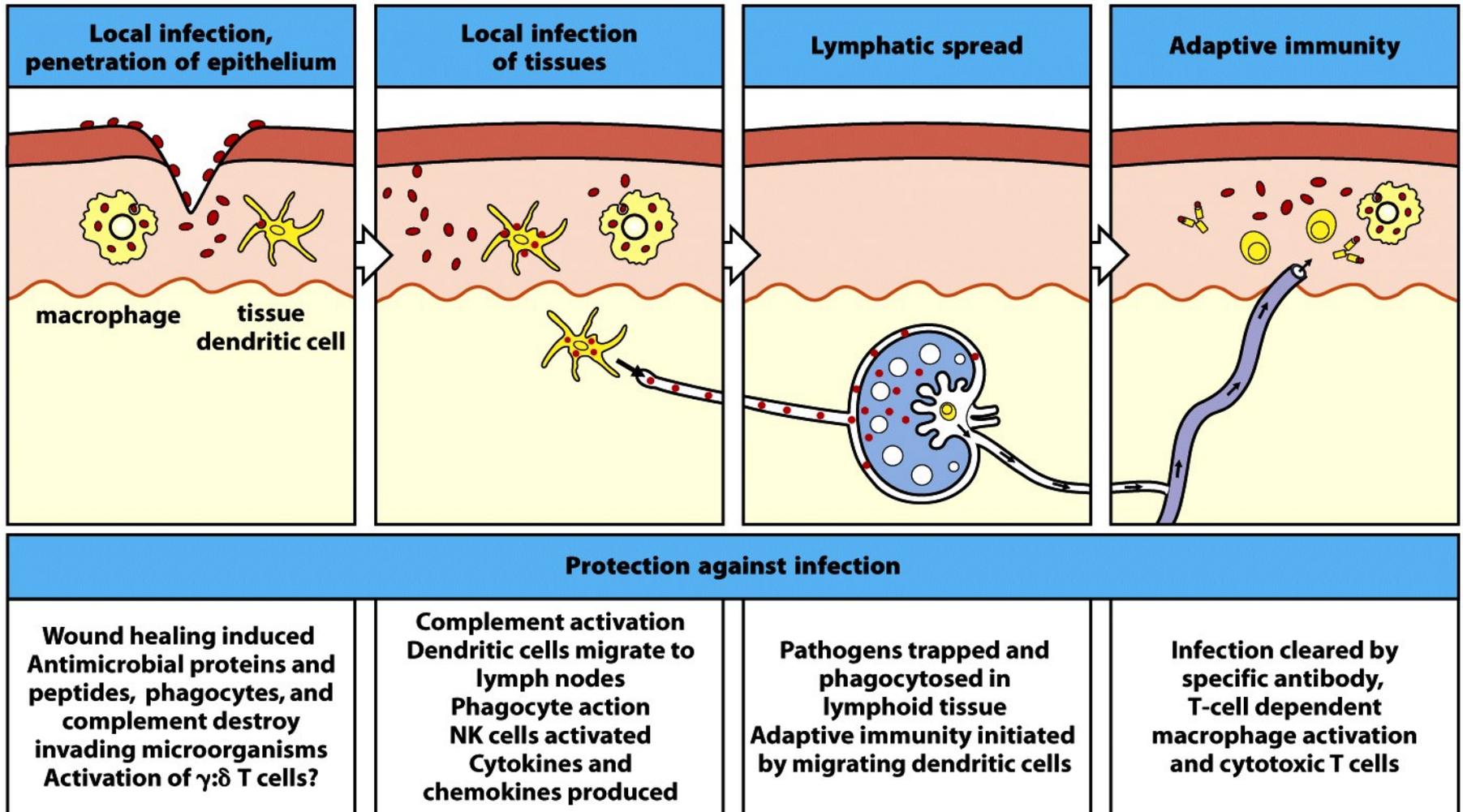


Figure 10-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)