

Mechanismen zur Abwehr von Infektionen

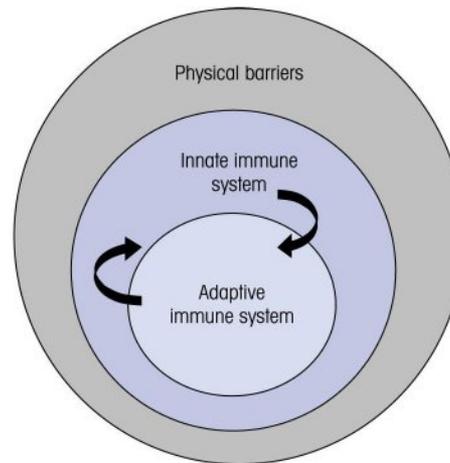
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Michael Stassen



Vorlesungsinhalte

- ▶ **Charakteristika des angeborenen Immunsystems**
- ▶ **Akute Entzündungsreaktion (lokal), Akutphase-Reaktion und Sepsis (systemisch)**
- ▶ **Einteilung pathogener Mikroorganismen**
- ▶ **Immunität gegen virale Infektionen und Bedeutung des „Crosspriming“**
- ▶ **Immunität gegen intra- u. extrazelluläre Bakterien an den Beispielen Tuberkulose und Lyme Borreliose**
- ▶ **Neurophysiologische Reflexmechanismen in der angeborenen Immunität**

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 \longleftrightarrow Pathogen-associated molecular pattern

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

Einleiten einer zeitverzögerten aber hochspezifischen adaptiven Immunantwort

Viele Defekte des angeborenen Immunsystems sind lebensbedrohlich

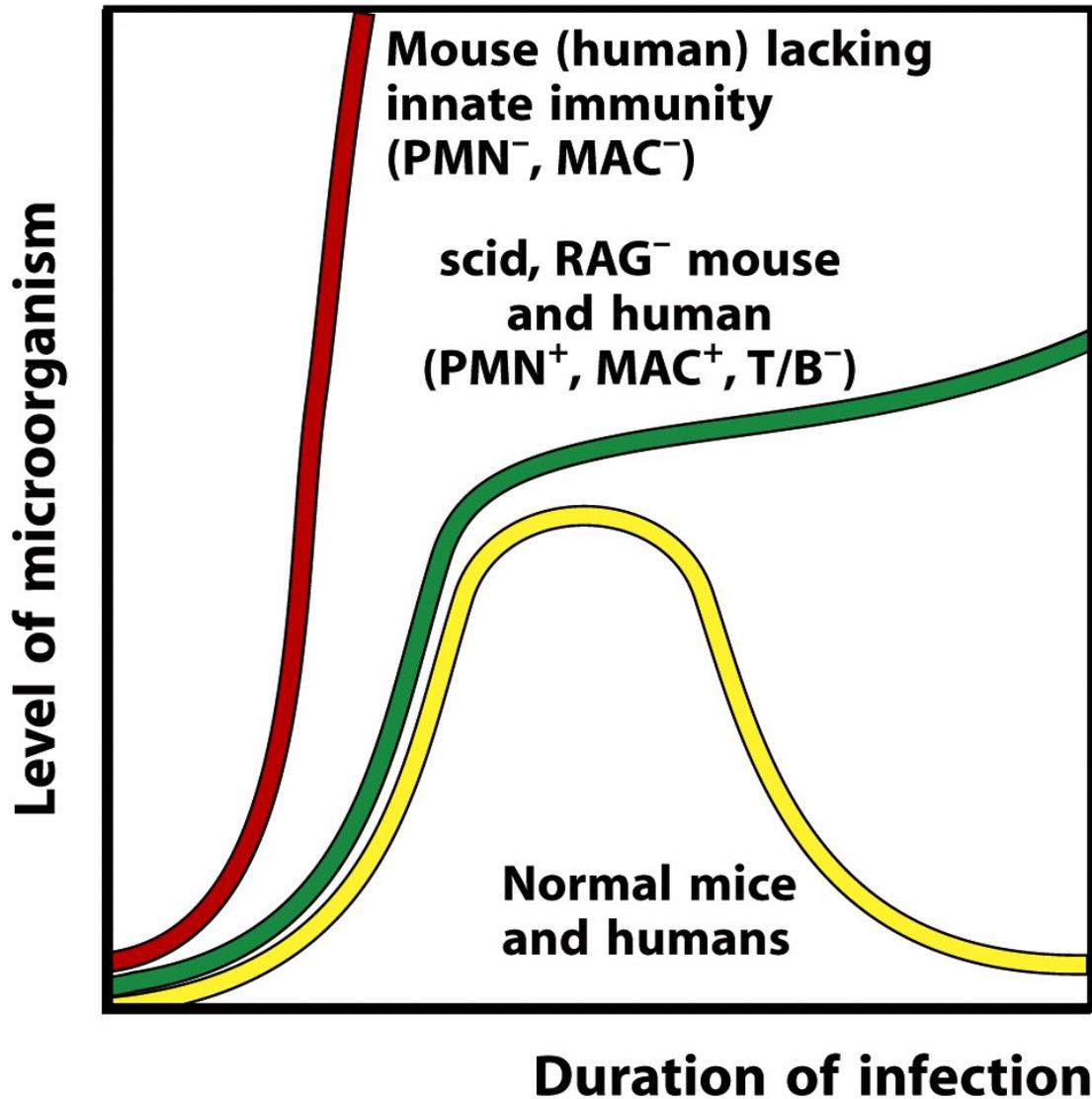


Figure 10-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

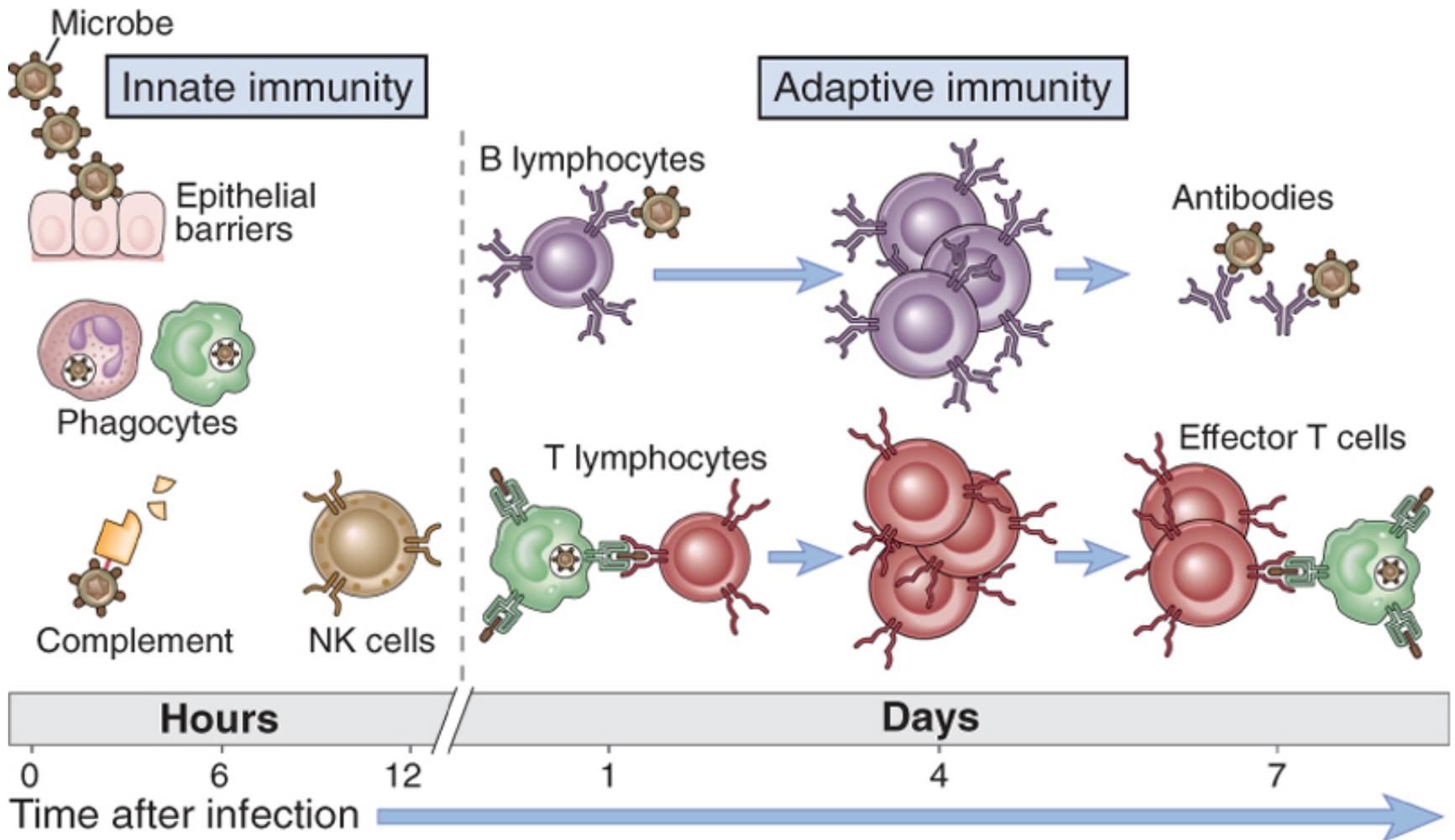
Severe Combined Immunodeficiency: SCID



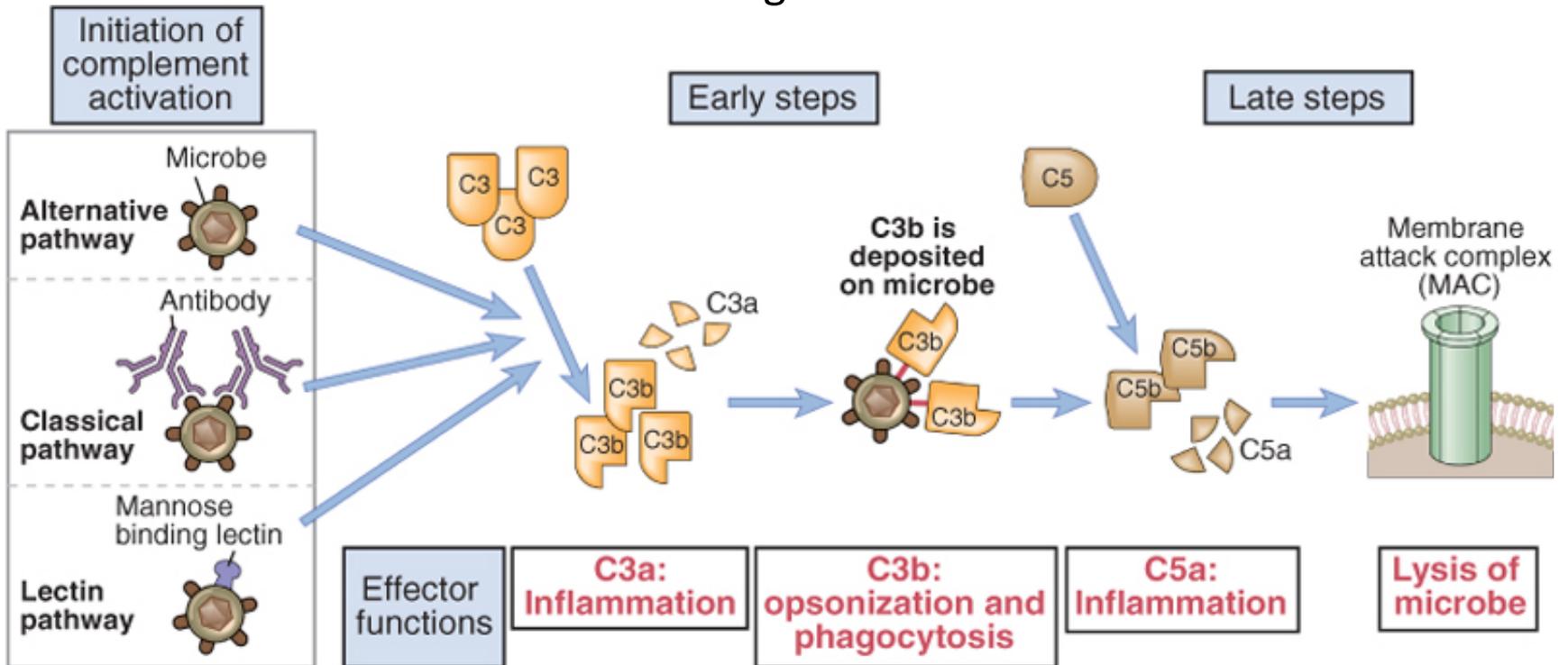
BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES

David Vetter (1971-1984)

The boy in the bubble



Das Komplementsystem: Verschiedene Möglichkeiten der Aktivierung und vielfältige Funktionen



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

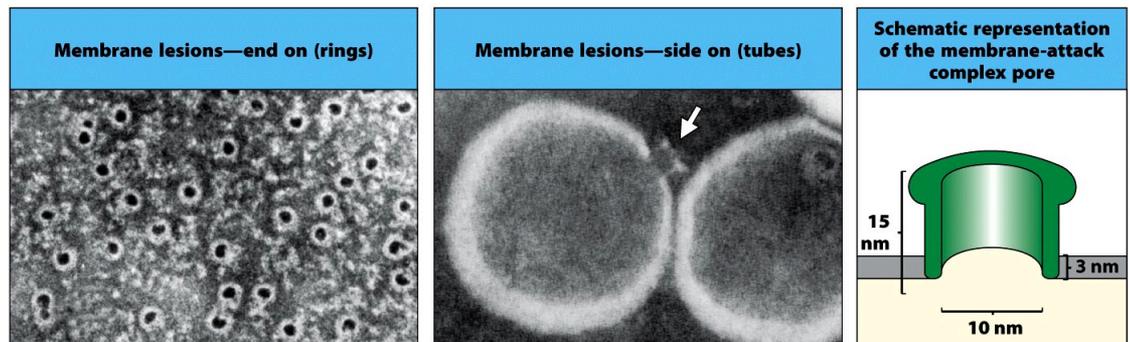


Figure 2-41 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Einteilung pathogener Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Protozoen)

- ▶ **Toxinbildner**
 - Exotoxine (vom Erreger sezerniert)
 - Endotoxine (Bestandteile der Erregermembran/-wand)
 - Enterotoxine (Exotoxine, die auf Gastrointestinaltrakt wirken)
- ▶ **Extrazelluläre Mikroorganismen**
- ▶ **Intrazelluläre Erreger**

■ **Tab. 15.1** Typische Beispiele für toxinproduzierende Mikroorganismen

Erreger	Toxinart: Erkrankung	Wichtiger Wirkmechanismus
<i>Bakterien</i>		
<i>Clostridium perfringens</i>	Exotoxin: Gangrän	Membranlyse
<i>Clostridium tetani</i>	Exotoxin: Tetanus	Blockierung inhibitorischer Neuronen
<i>Clostridium botulinum</i>	Exotoxin: Botulismus	Hemmung der Azetylcholin-Freisetzung
<i>Vibrio cholerae</i>	Enterotoxin: Cholera (Exotoxin)	Beeinflussung des c-AMP-Systems
Enterotoxigene <i>E.-coli</i> -Stämme	Enterotoxin: Diarrhö (Exotoxin)	Beeinflussung des c-AMP- und cGMP-Systems
Enterotoxigene <i>Staphylococcus-aureus</i> -Stämme	Enterotoxin: Diarrhö (Exotoxin)	Neurotoxizität
	Superantigen (Enterotoxin): Schocksyndrom	massive Zytokinausschüttung nach T-Zellaktivierung
<i>Bordetella pertussis</i>	Exotoxin und Endotoxin: Keuchhusten	Zilienschädigung
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Exotoxin: Diphtherie	Blockierung der Proteinsynthese
<i>Pilze</i>		
<i>Aspergillus flavus</i>	Exotoxin: Vergiftung	Hepatotoxizität, Kanzerogenität

Superantigene:

Unspezifische (polyklonale) Aktivierung von T-Zellen durch Kreuzvernetzung von T-Zell Rezeptor und MHC führt zu „Cytokinsturm“

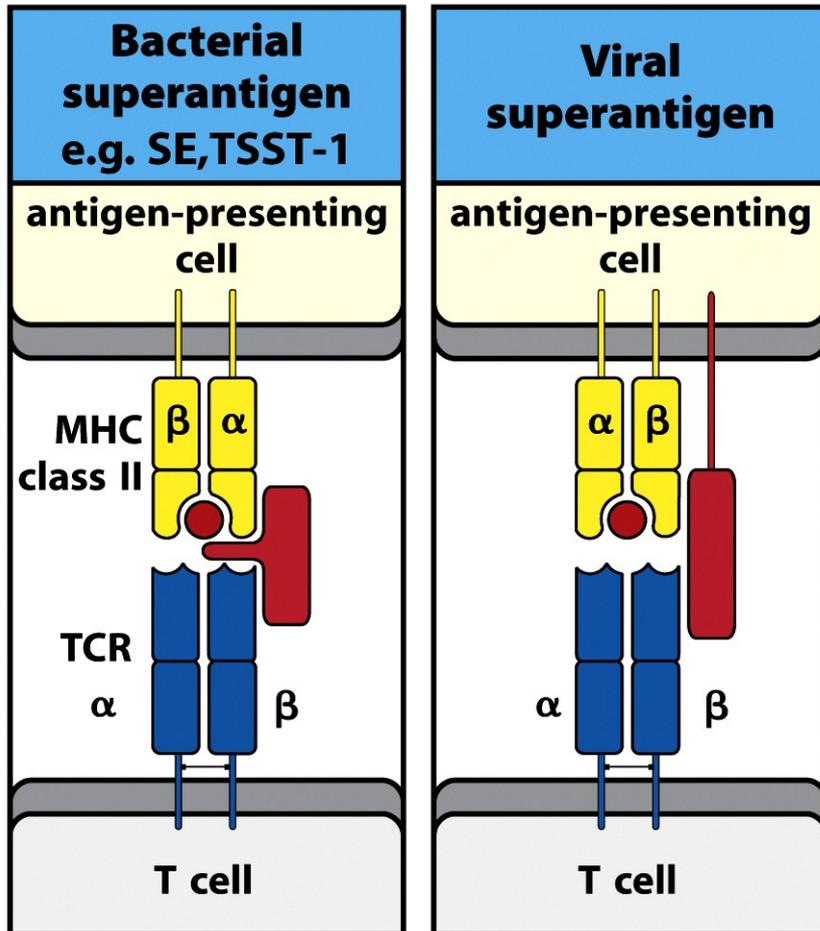


Figure 5-22 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Toxisches Schock Syndrom:

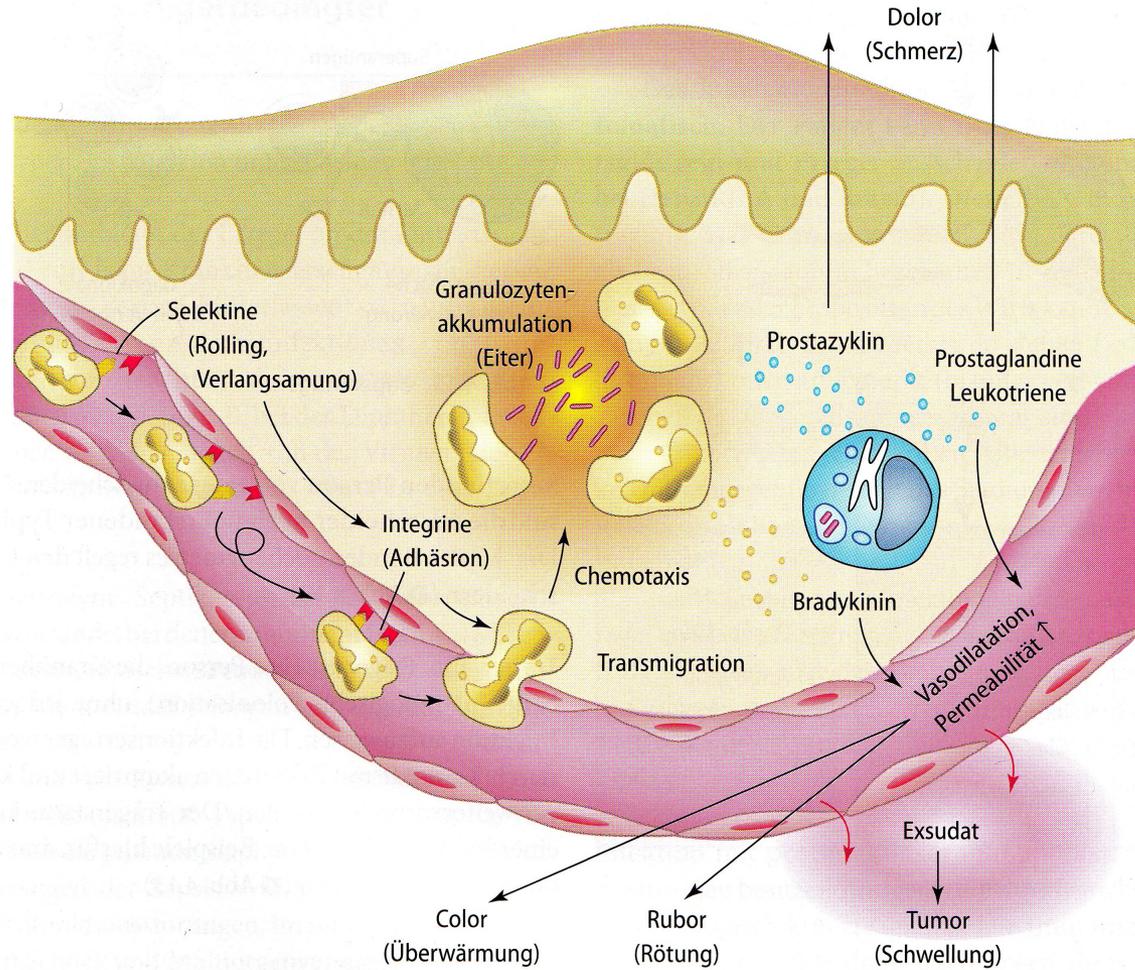
Ausgelöst durch bakterielle Toxine

Staphylococcus aureus: Toxisches Schock Syndrom Toxin 1

Staphylogene Lebensmittelvergiftung:

Staphylococccen Enterotoxine A-E

Die akute Entzündungsreaktion



MEDIATOR ACTION						
	DILATATION	CONSTRICTION	INCREASE PERMEABILITY	UPREGULATE ADHESION MOL.		NEUTROPHIL CHEMOTAXIS
				ENDOTHELIUM	NEUTROPHIL	
HISTAMINE	+		+	++		
BRADYKININ	+		++			
PGE ₂ /I ₂	+++		Potentiate other mediators			
VIP	+++					
NITRIC OXIDE	+++		+++			
LEUKOTRIENE-D4		+				
LEUKOTRIENE-C4		++	+			
C5a			++	+	++	+++
LEUKOTRIENE-B4			++		++	+++
f.Met.Leu.Phe			++		+	+
PLATELET ACTIVATING FACTOR	+		++		++	
IL-8					+++	+++
NAP-2 (CXCL7)					++	++
IL-1				++	++	
TNF				++	++	

INCREASE/DECREASE BLOOD FLOW

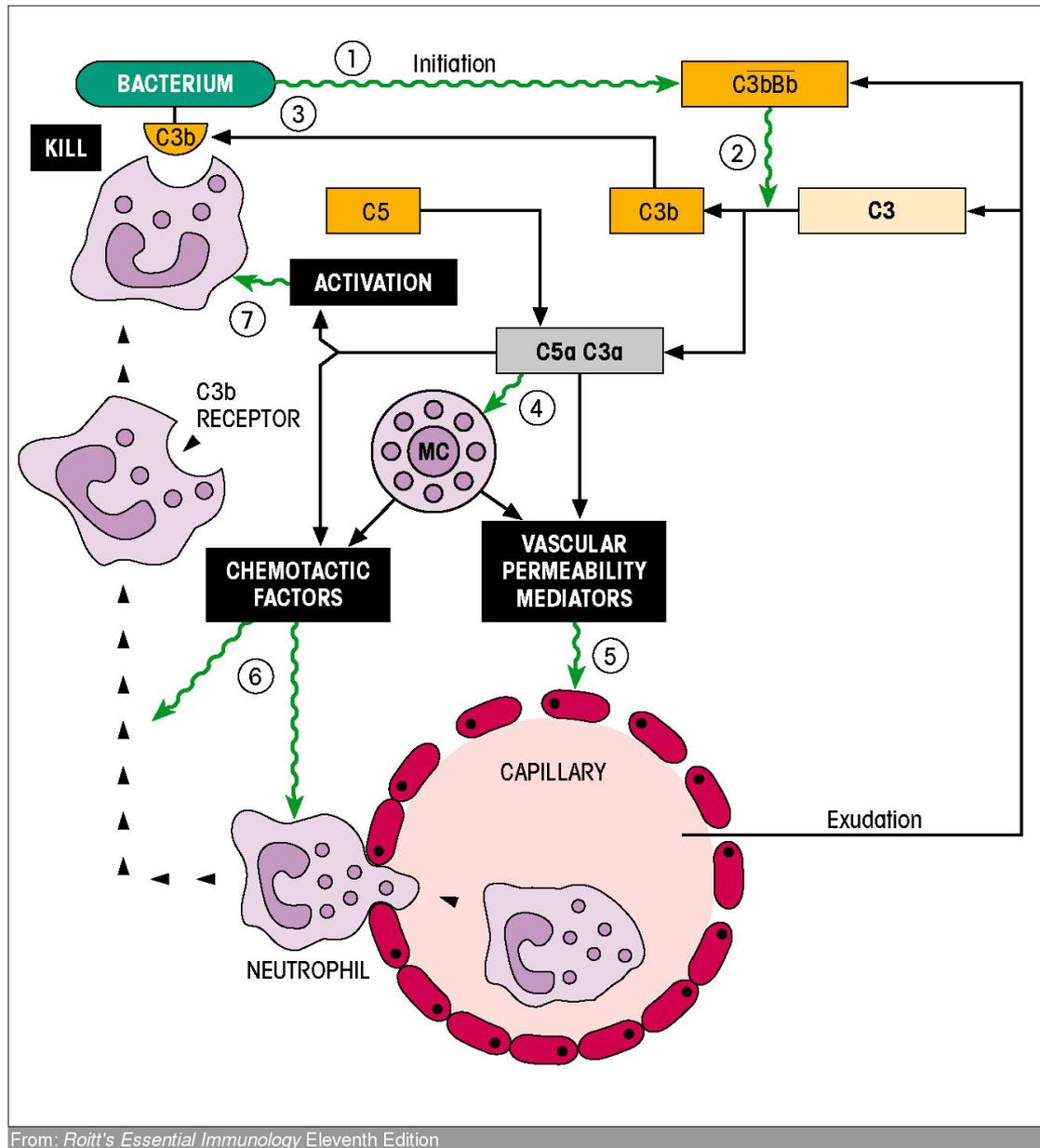
TRANSUDATION OF PLASMA

NEUTROPHIL DIAPEDESIS

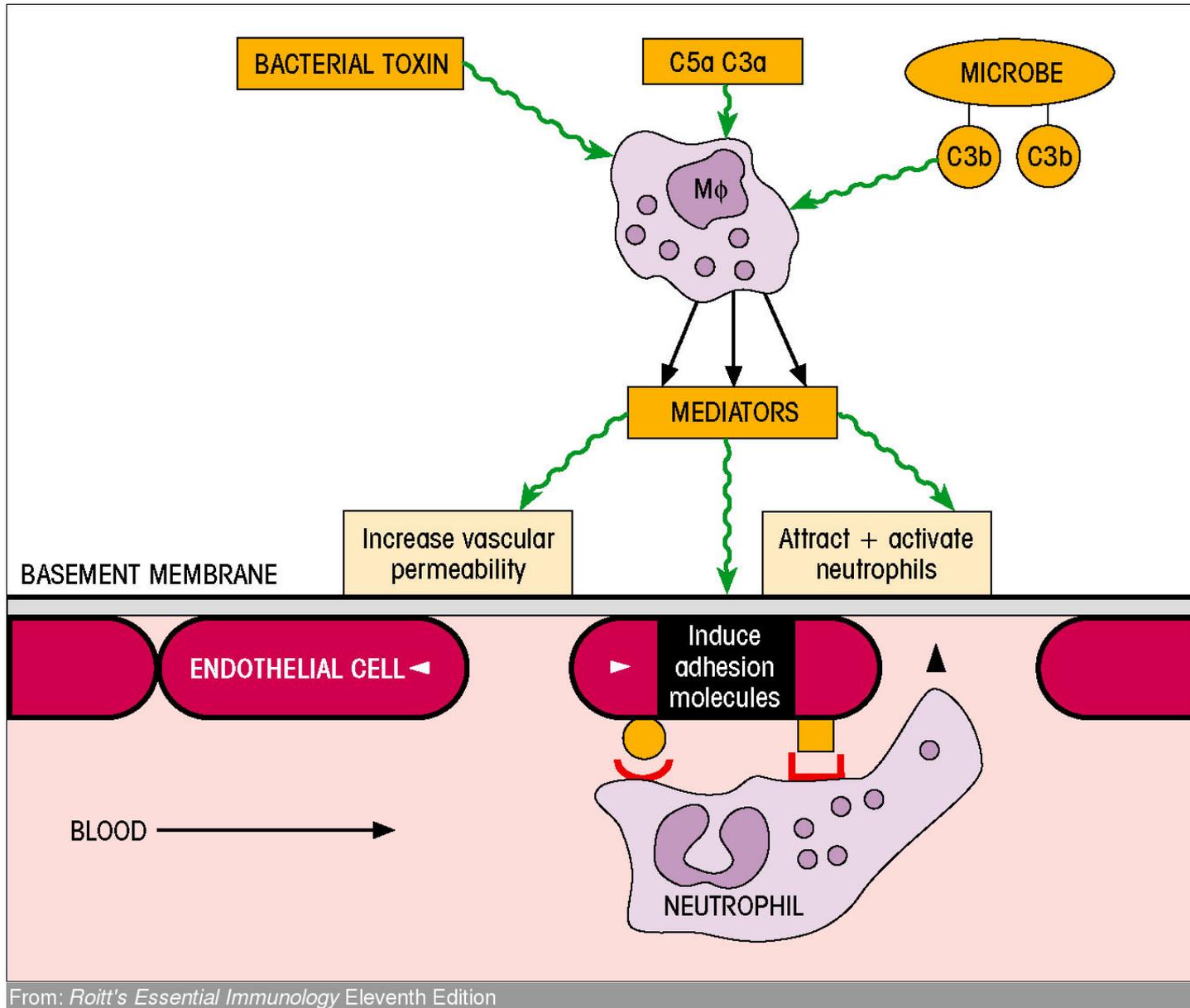
ENDOTHELIAL RETRACTION

ARTERY	ARTERIOLE	CAPILLARIES	VENULE	VEIN
--------	-----------	-------------	--------	------

Die Mastzelle als Initiator der akuten Entzündungsreaktion



Der Makrophage kann es auch. Nur nicht so schnell !



Entzündungsförderne („proinflammatorische“) Cytokine

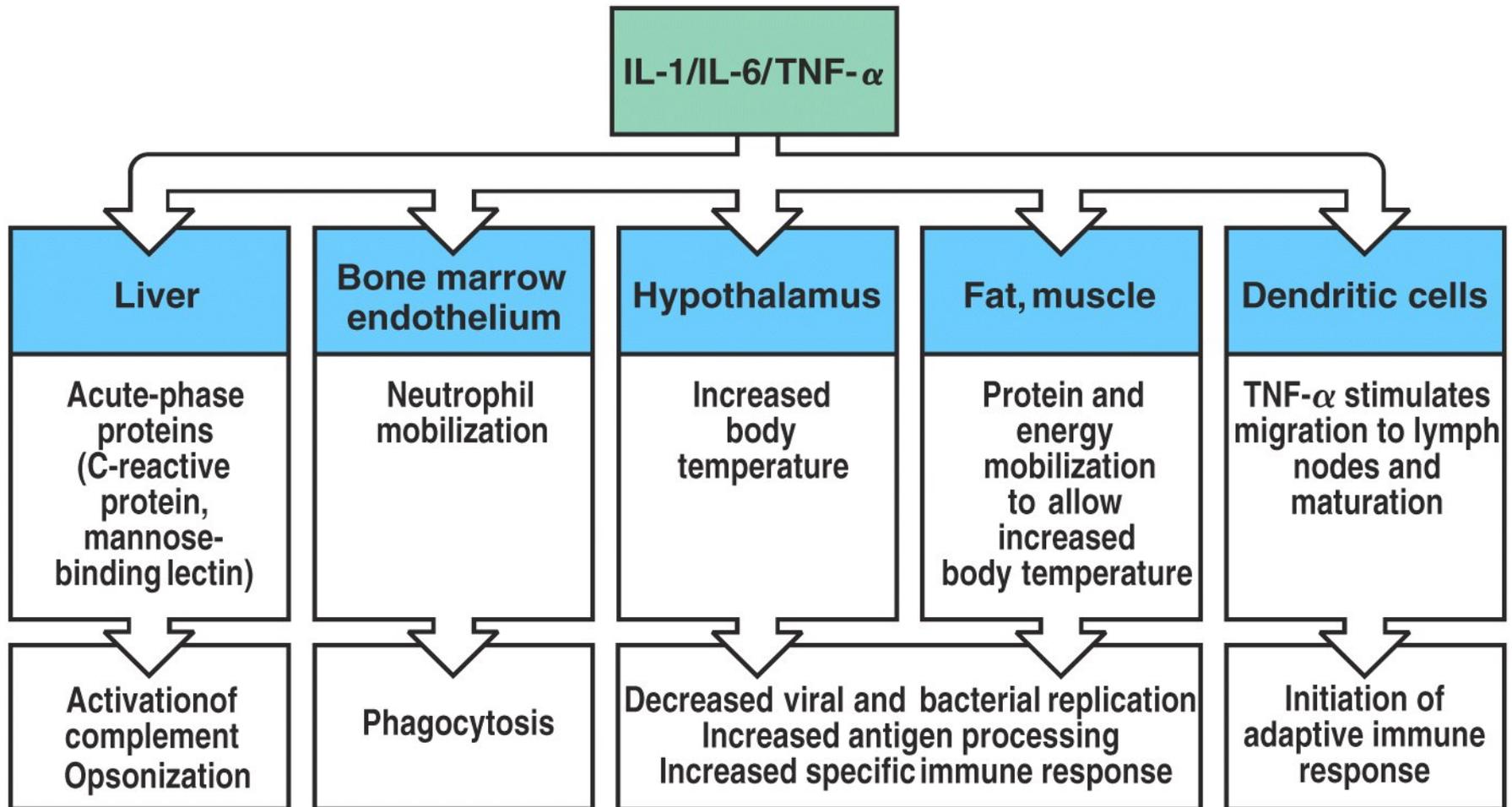
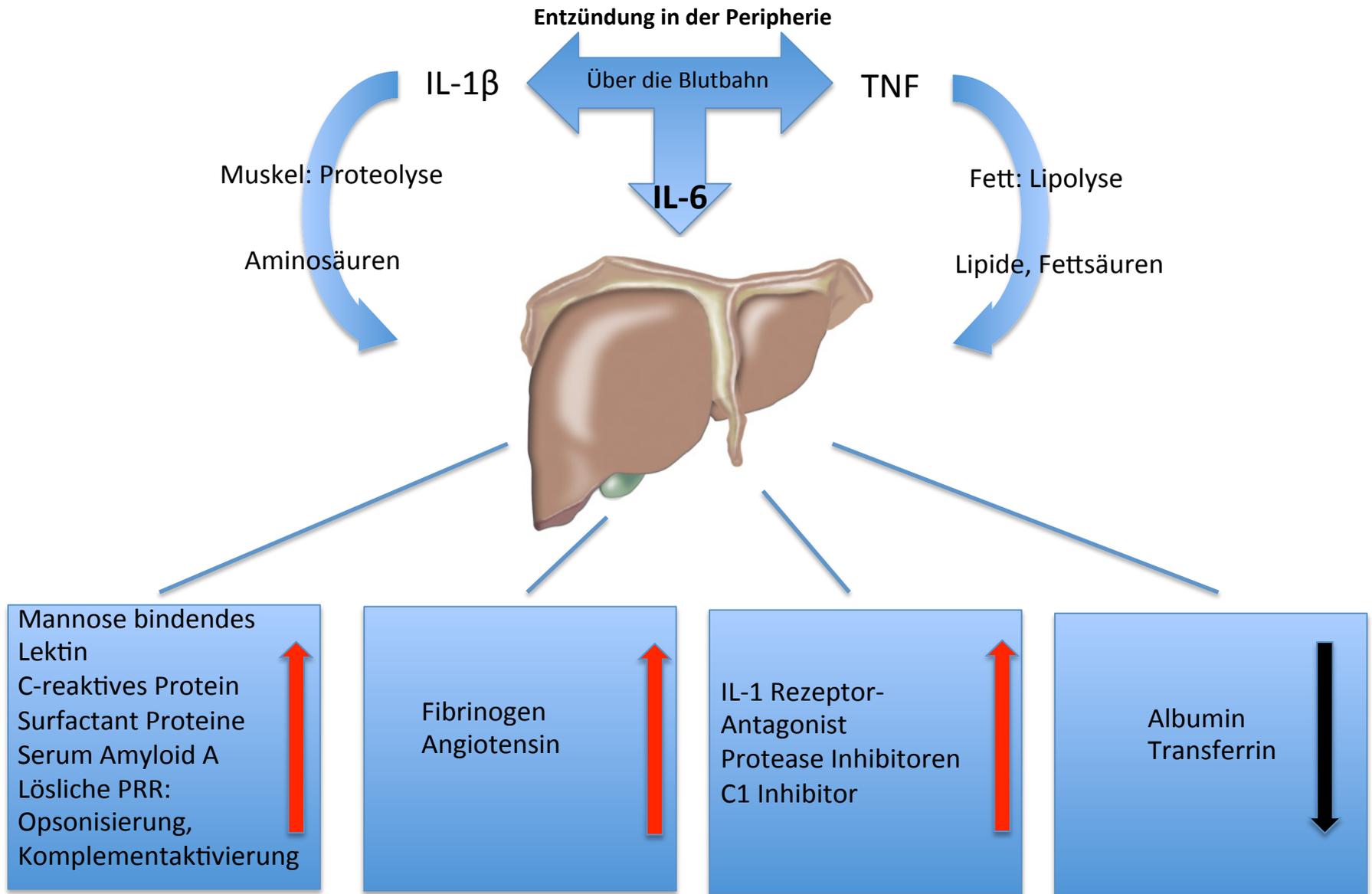


Figure 2-46 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Systemische Reaktion: Die Akutphase-Reaktion



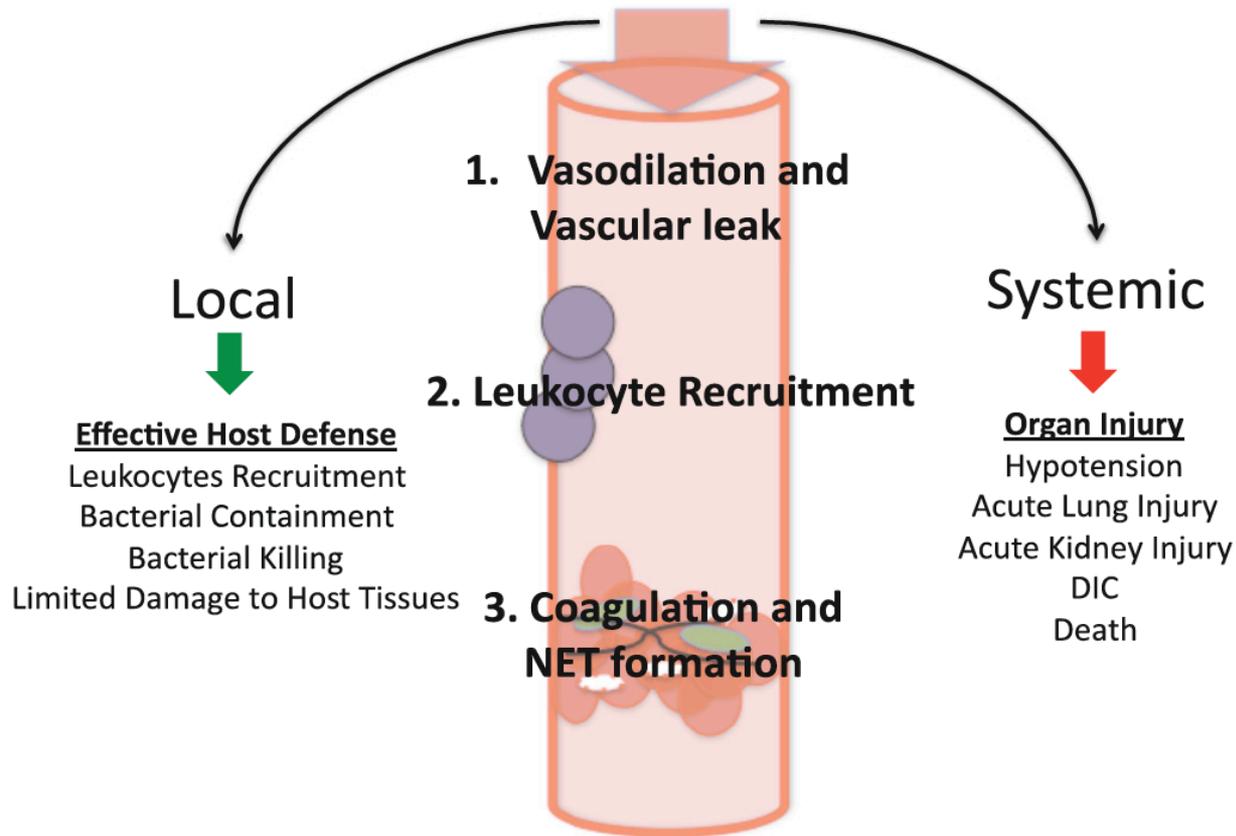


Fig. 1. Locally beneficial host defense mechanisms can become detrimental during the systemic spread of infection and inflammation. Local inflammatory mediators, including tumor necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-1 β , lead to vasodilation, which recruits leukocytes to sites of infection and sets off a cascade of leukocyte activation, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and coagulation. These mechanisms help contain and kill pathogens during localized infection. In contrast, the systemic spread of these same immune mechanisms leads to septic shock, acute organ injury, and potentially death. DIC, disseminated intravascular coagulation.

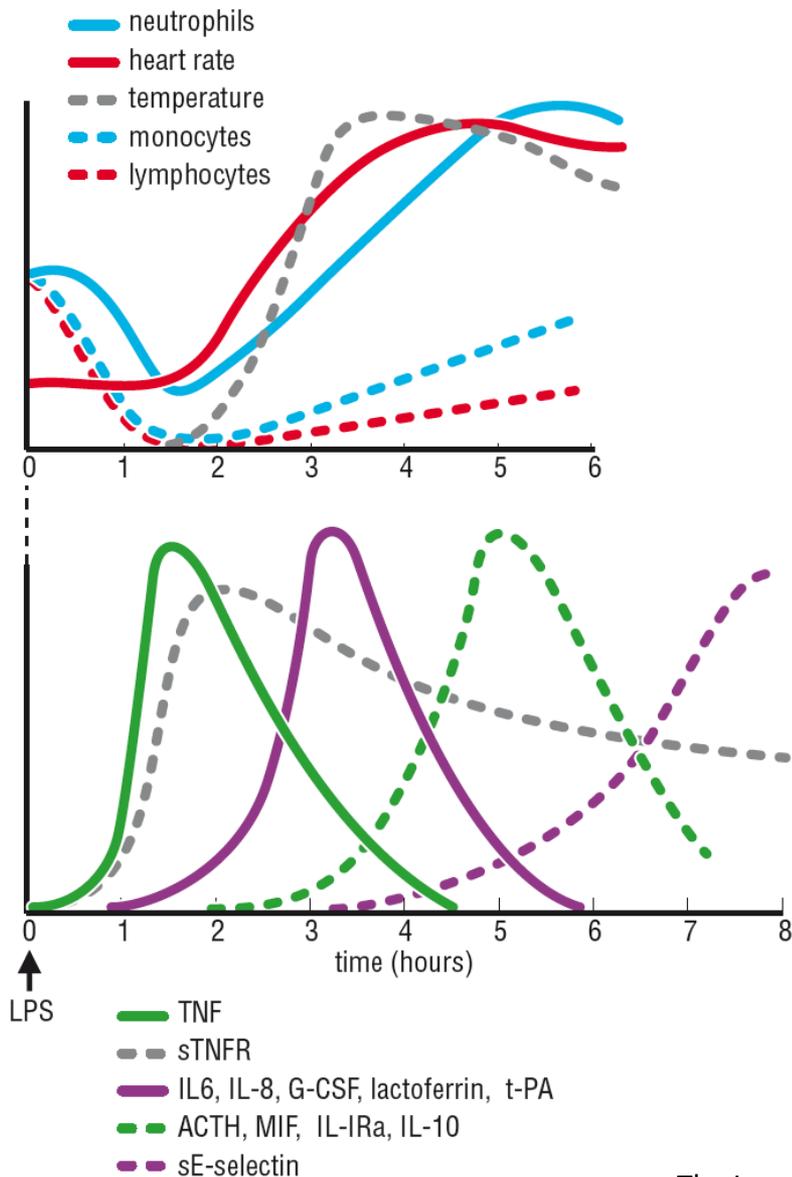
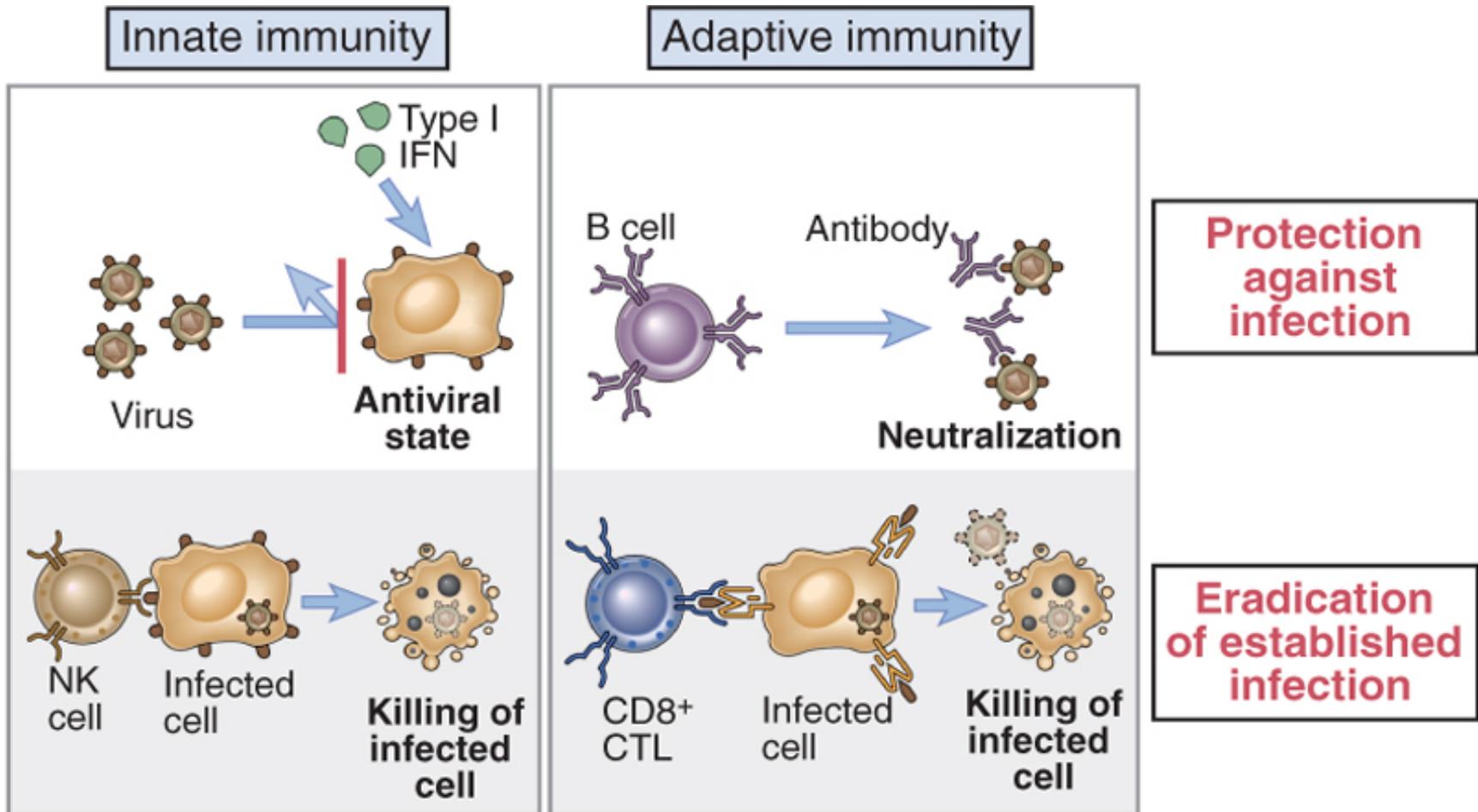
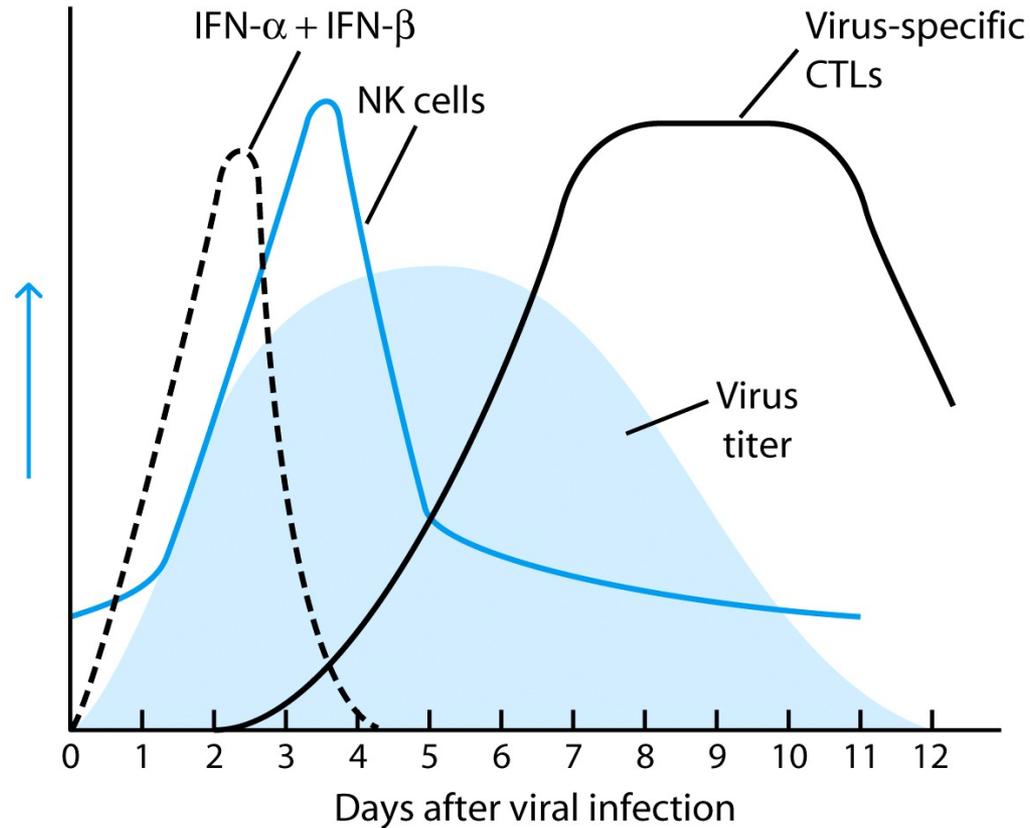


Figure 9-7 Time course of sepsis The clinical manifestations of sepsis are shown above the successive waves of the serum cytokine cascade. (Cytokine concentrations are not shown to scale.) In humans injected with purified LPS, TNF rises almost immediately and peaks at 1.5 h; the sharp decline of TNF may be due to modulation by its soluble receptor sTNFR. A second wave of cytokines that peaks at 3 h activates the acute-phase response in the liver and the systemic pituitary response (via IL-6 and IL-1) and the activation and chemotaxis of neutrophils (via IL-6, IL-8 and G-CSF). Neutrophil activation results in the release of lactoferrin from neutrophil secondary granules; the activation of endothelial procoagulants is shown by the rise of tissue plasminogen activator (t-PA). Pituitary-derived adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and migration inhibition factor (MIF) peak at 5 h and coincide with peak levels of the regulatory cytokines IL-1ra and IL-10 that counteract the release or activity of inflammatory cytokines. Diffuse endothelial activation is shown by the appearance of soluble E-selectin that peaks at about 8 h and remains elevated for several days.

Angeborene Immunität gegen virale Infektionen

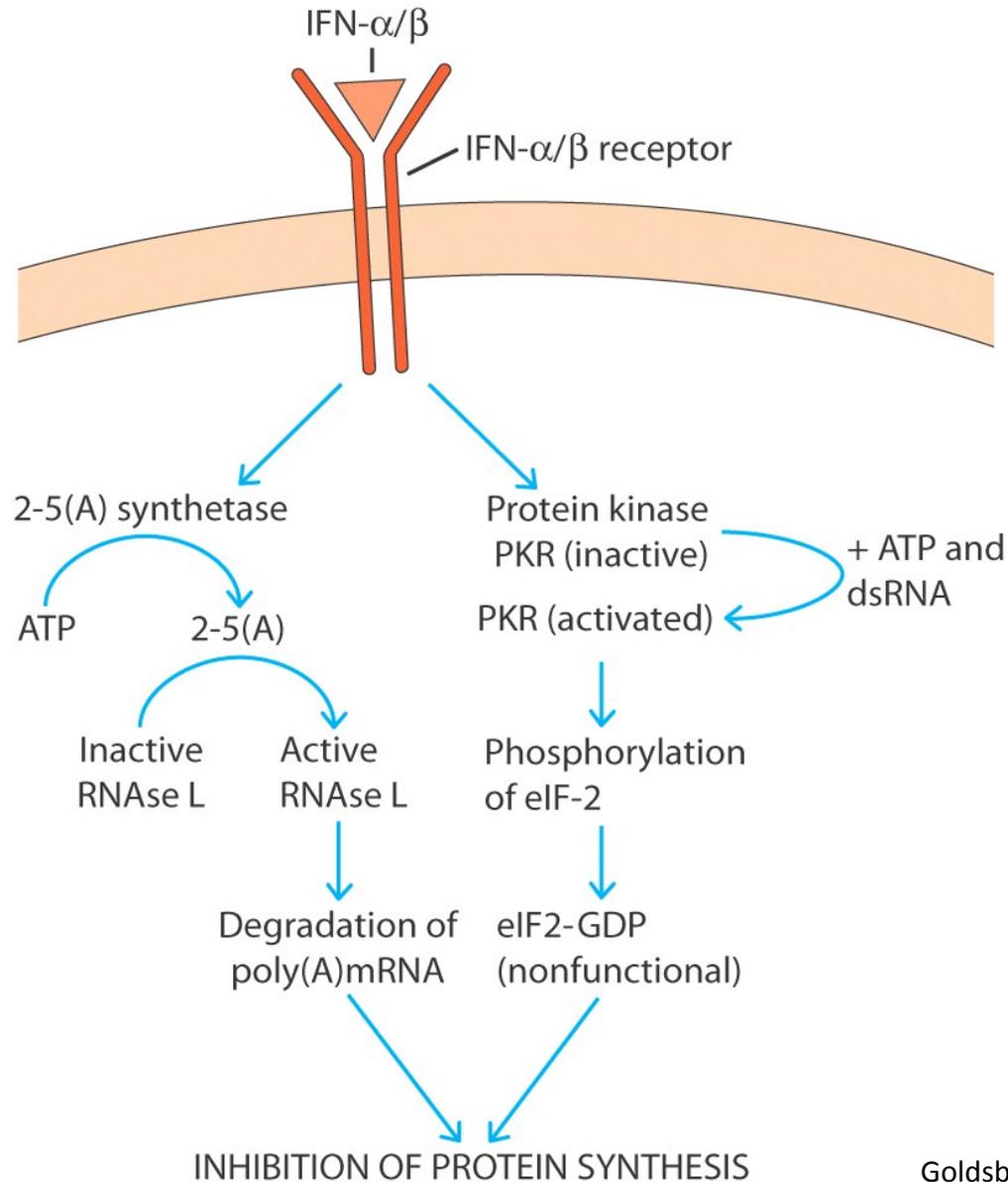


Primäre Immunantwort bei viralen Infektionen

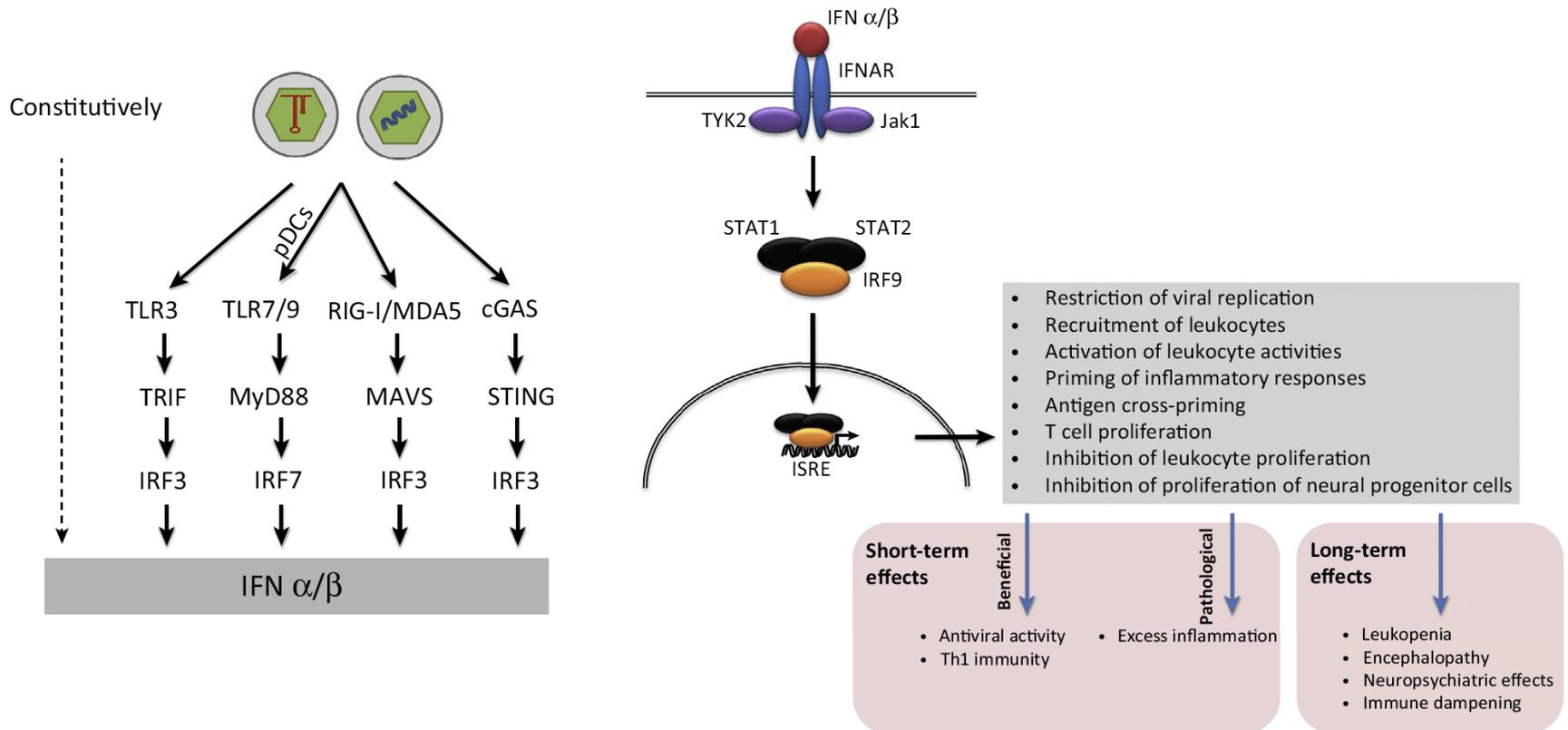


Bei erneuter Infektion ist Schutz durch spezifische Antikörper wichtig !

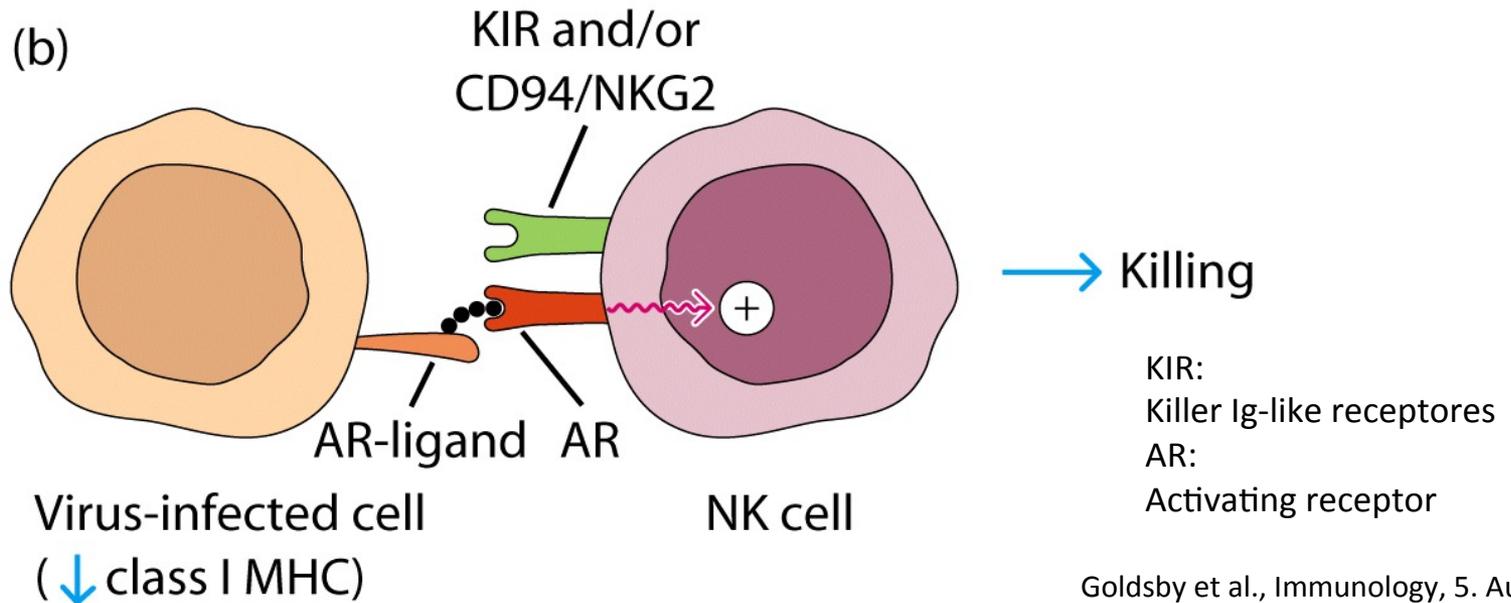
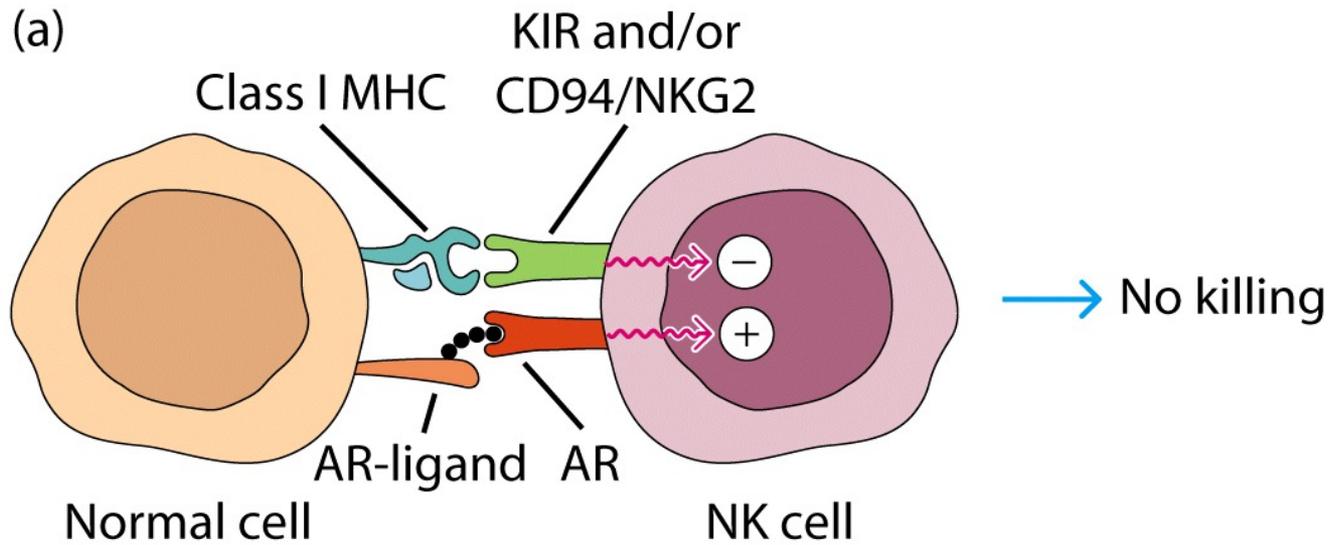
Typ I Interferone hemmen Proteinsynthese und aktivieren NK-Zellen

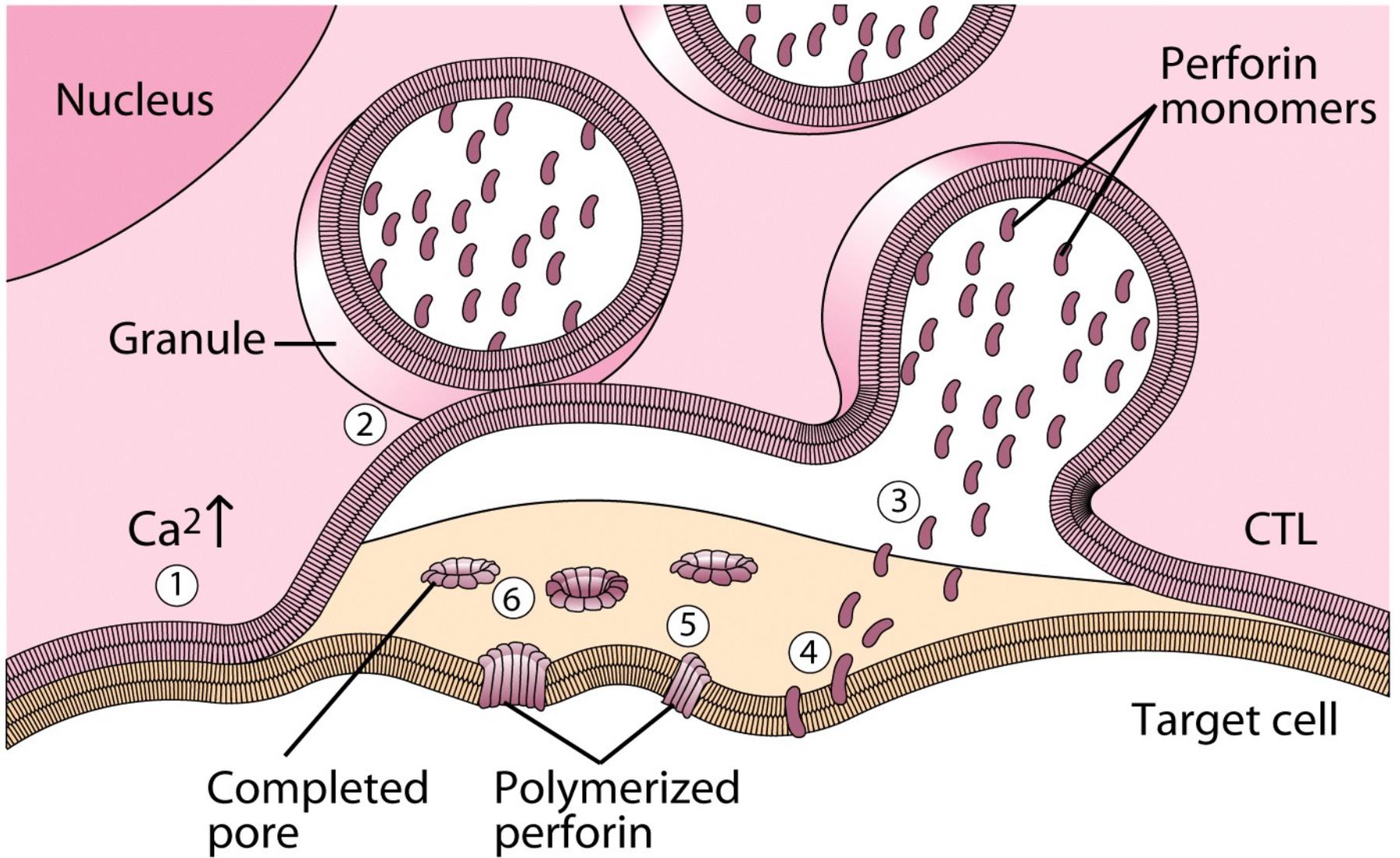


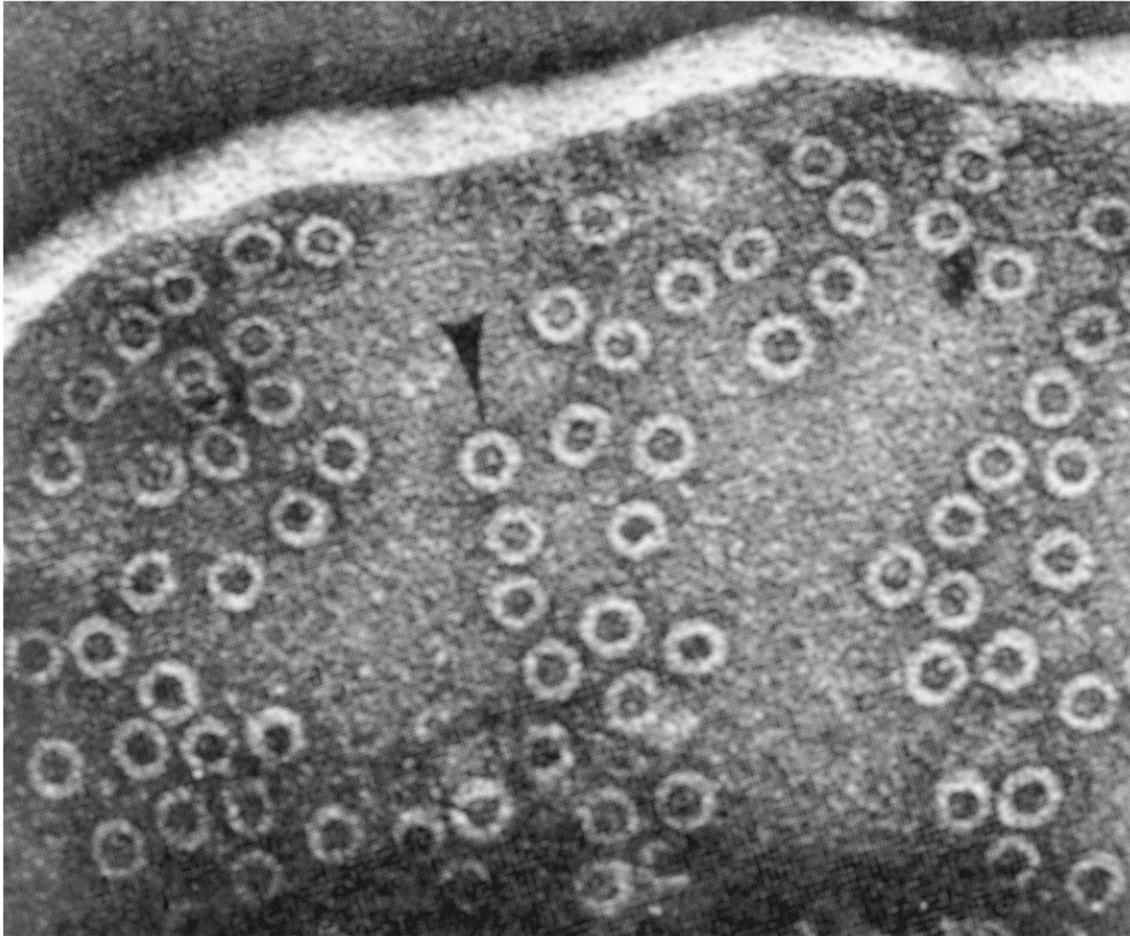
Induktion und Funktion der Typ I Interferone



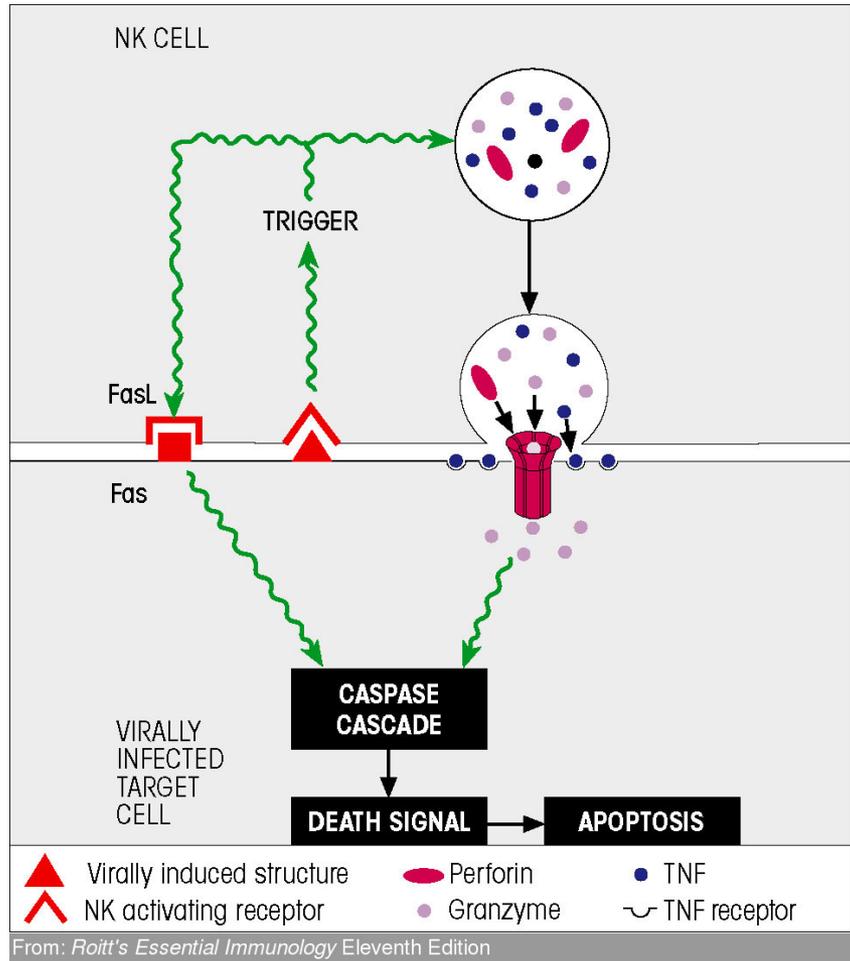
Regulation der NK-Zellaktivität durch aktivierende und hemmende Rezeptoren





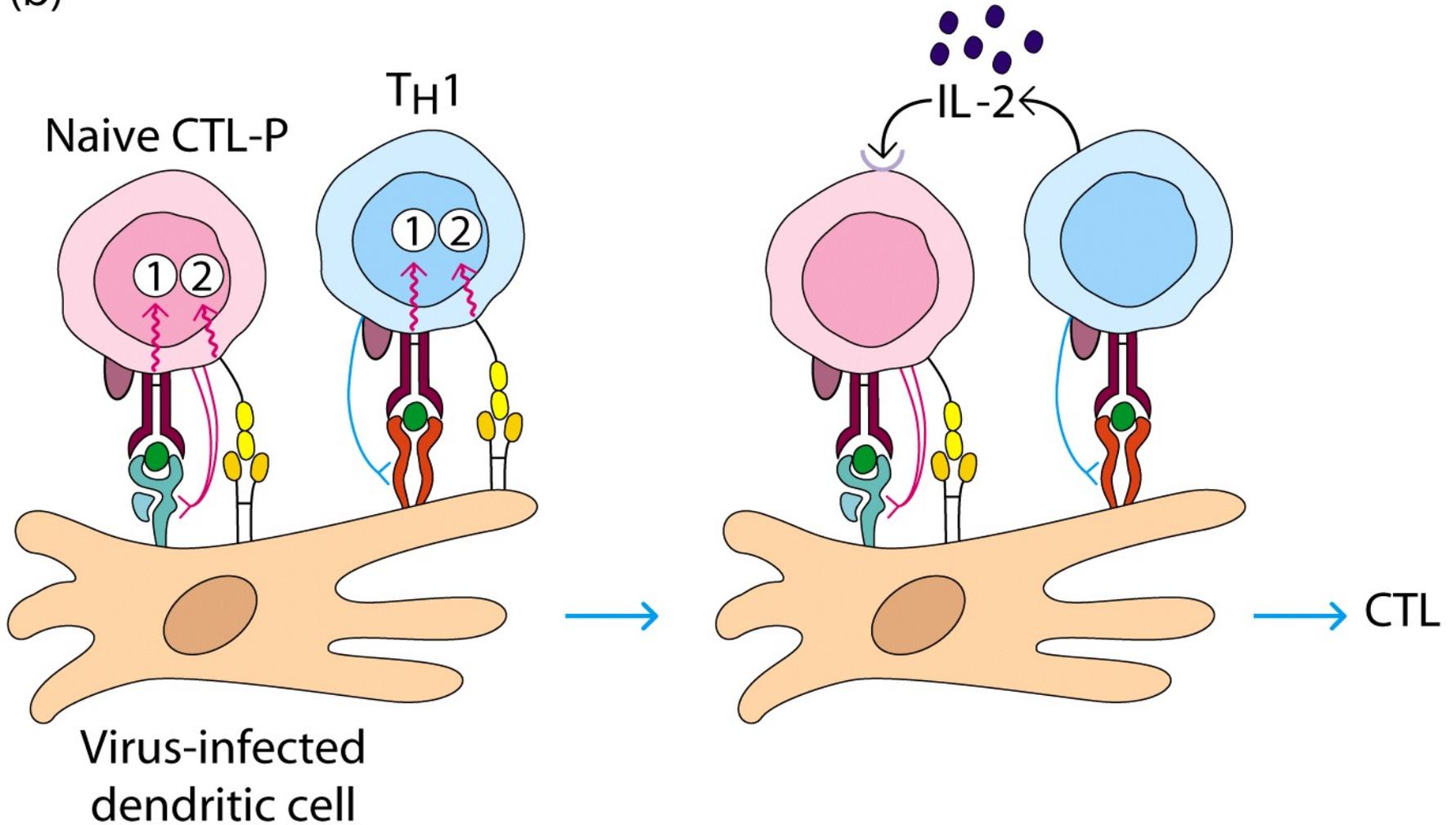


NK-Zellen lösen den programmierten Zelltod (Apoptose) in virusinfizierten Zellen über mehrere Wege aus: Todesrezeptoren und Granzyme

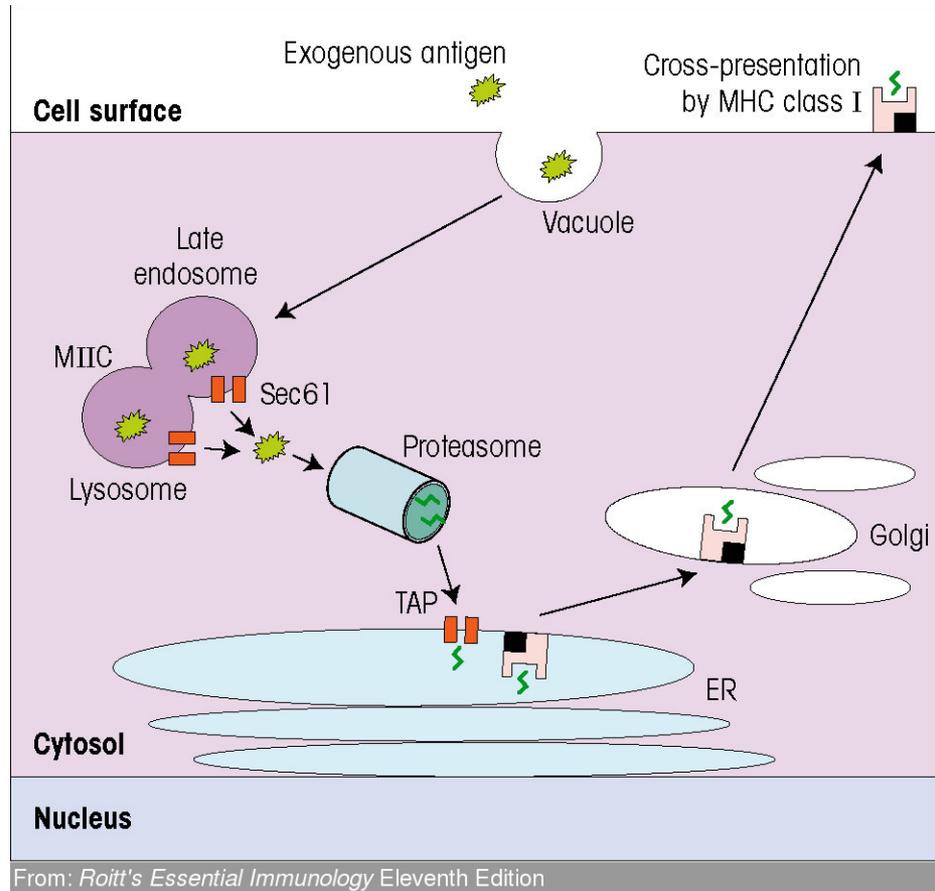


Aktivierung naiver spezifischer CTL an professioneller APC

(b)



Viraler Tropismus und Cross-Presentation / Cross-Priming

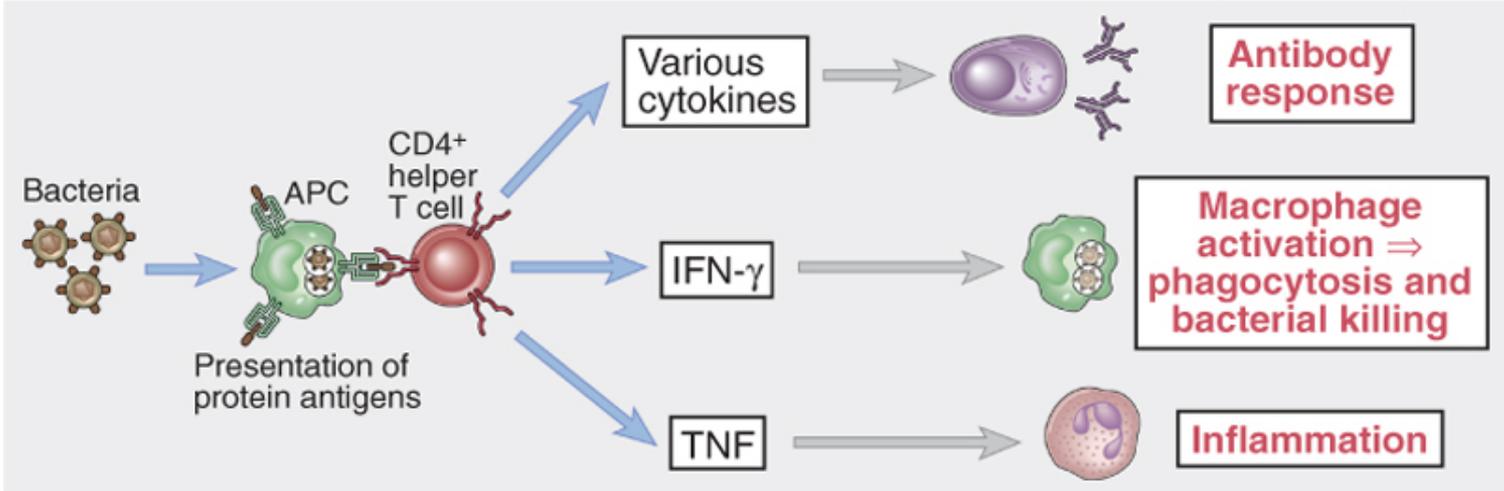
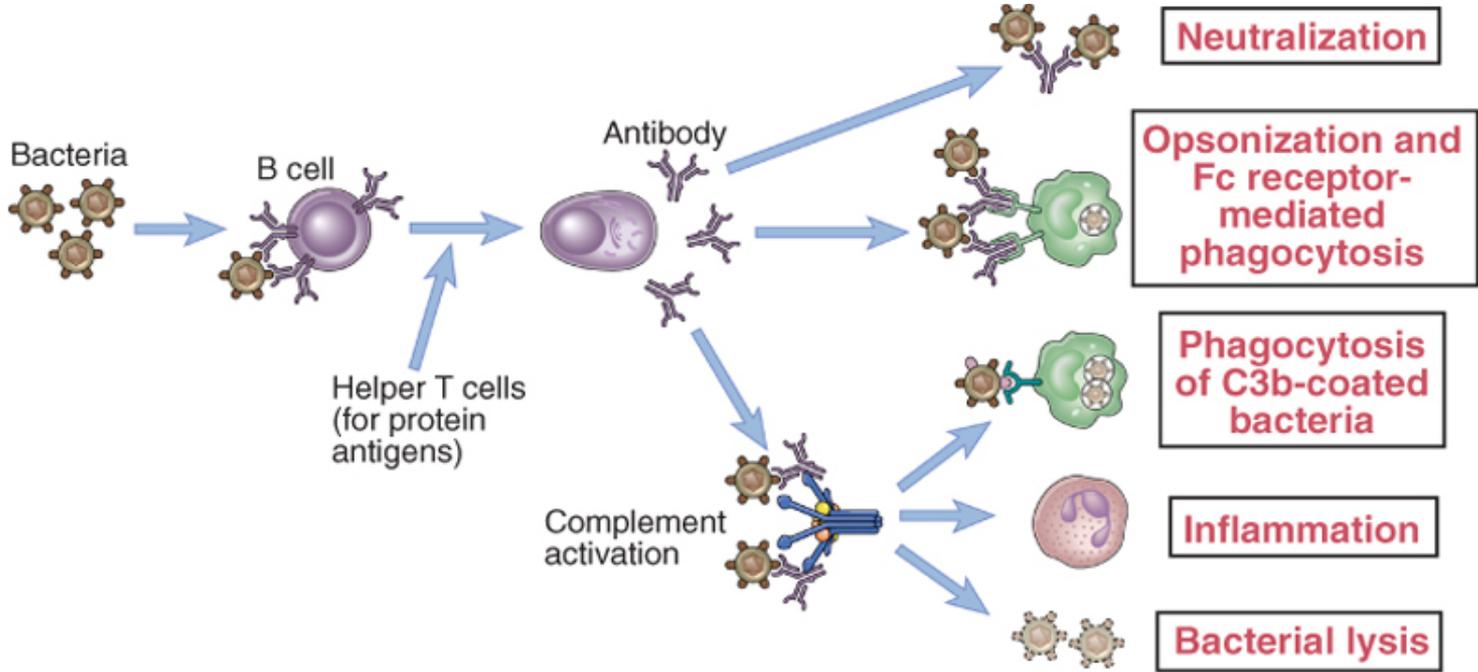


Extrazelluläre Erreger

■ Tab. 15.2 Typische Beispiele für extrazelluläre Erreger

Erreger	Wichtige Virulenzfaktoren	Erkrankung
<i>Bakterien</i>		
Streptococcus pyogenes	Fimbrien, Zytolysine, Kapsel, M-Protein ^a	Tonsillitis, Erysipel, Septikämie
Streptococcus pneumoniae	IgA-Protease, Kapsel ^a	Pneumonie, Otitis, Meningitis
Staphylococcus aureus	Div. Enzyme und Toxine, Protein A	Abszess, Wundinfektion, Septikämie
Neisseria gonorrhoeae	Fimbrien, IgA-Protease, Kapsel, Opazitätsfaktor	Gonorrhö
Neisseria meningitidis	Fimbrien, IgA-Protease, Endotoxine, Kapsel ^a	Meningitis
E. coli	Kapsel (K1-Antigen), Fimbrien, Endotoxin ^a	Harnwegsinfektion, Septikämie
Klebsiella spp.	Kapsel ^a	Harnwegs- u. Wundinfektion, Pneumonie, Otitis, Meningitis
Pseudomonas aeruginosa	Exotoxin A ^a , Zytolysin, Komplementprotease	Harnwegs- u. Wundinfektion
Haemophilus influenzae	IgA-Protease, Kapsel ^a	Pneumonie, Meningitis
<i>Pilze</i>		
Cryptococcus neoformans	Kapsel ^a	Meningitis
<i>Parasiten</i>		
Entamoeba histolytica	Zytolysin	Amöbenruhr, Leberabszess
Trichomonas vaginalis	zellkontaktabhängige Zytolyse	Urogenitalinfektion
^a Antikörper gegen diese Virulenzfaktoren reichen im Experiment für Schutz aus, diese Faktoren stellen daher Kandidaten für protektive Antigene dar		

Immunantworten gegen extrazelluläre Mikroben

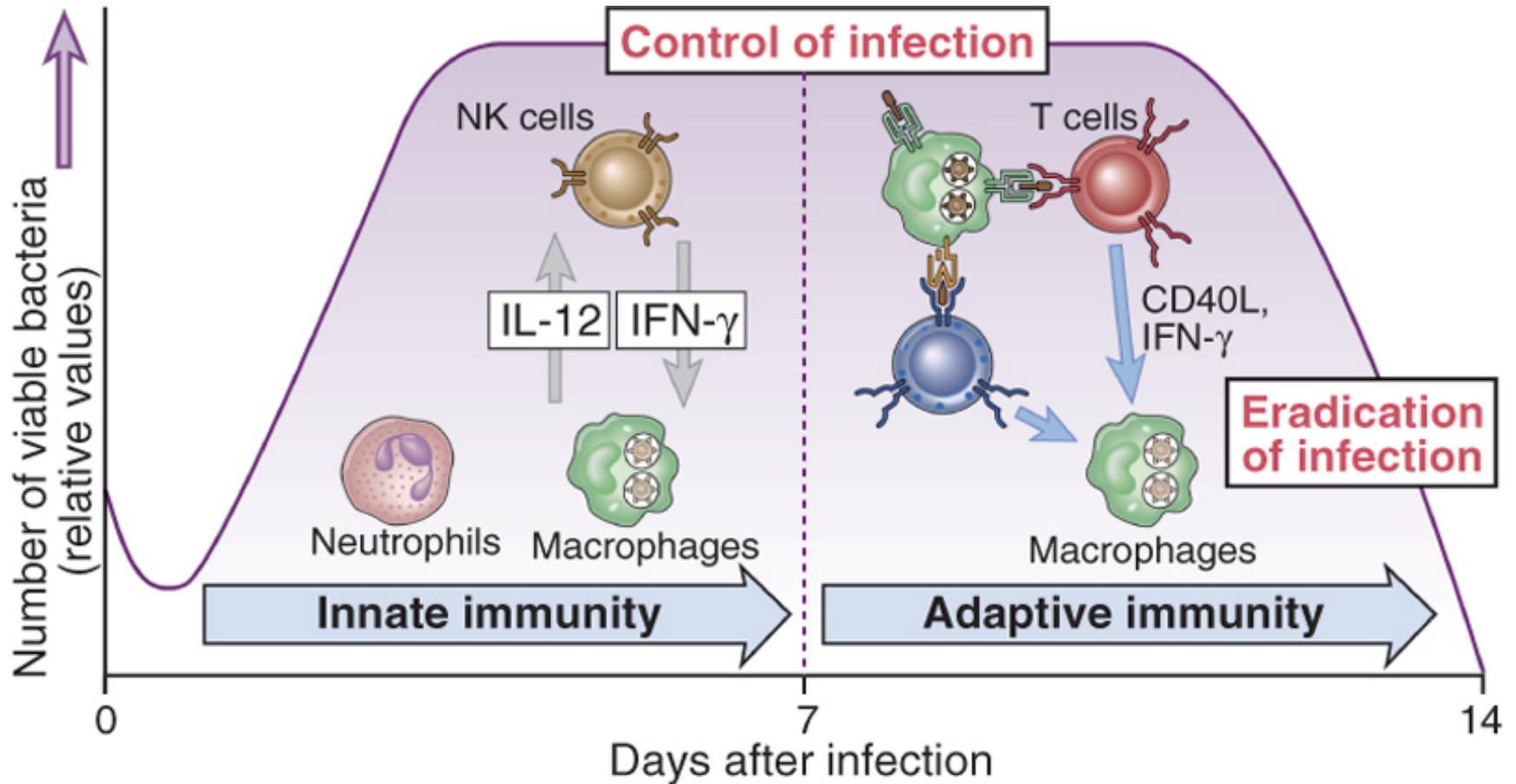


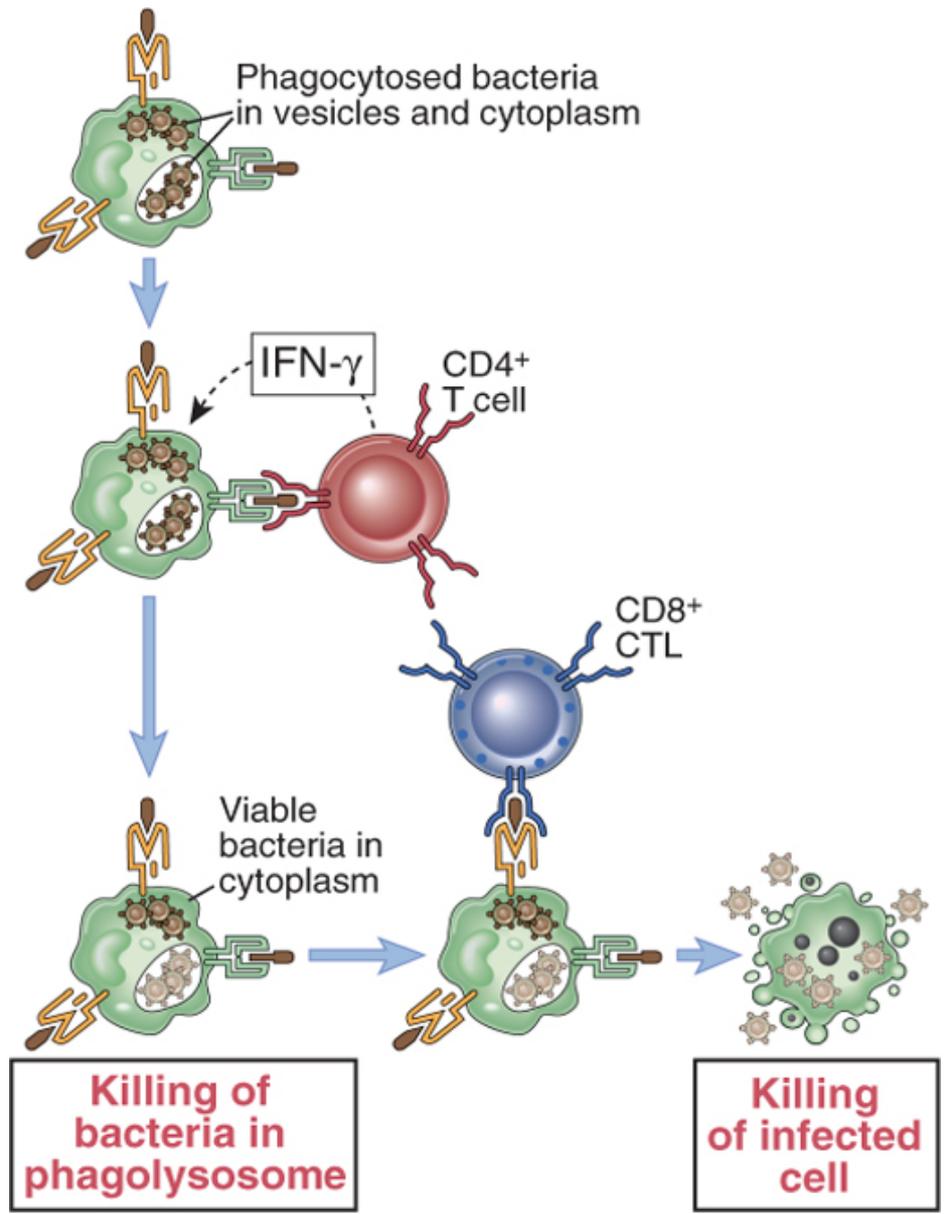
Intrazelluläre Erreger

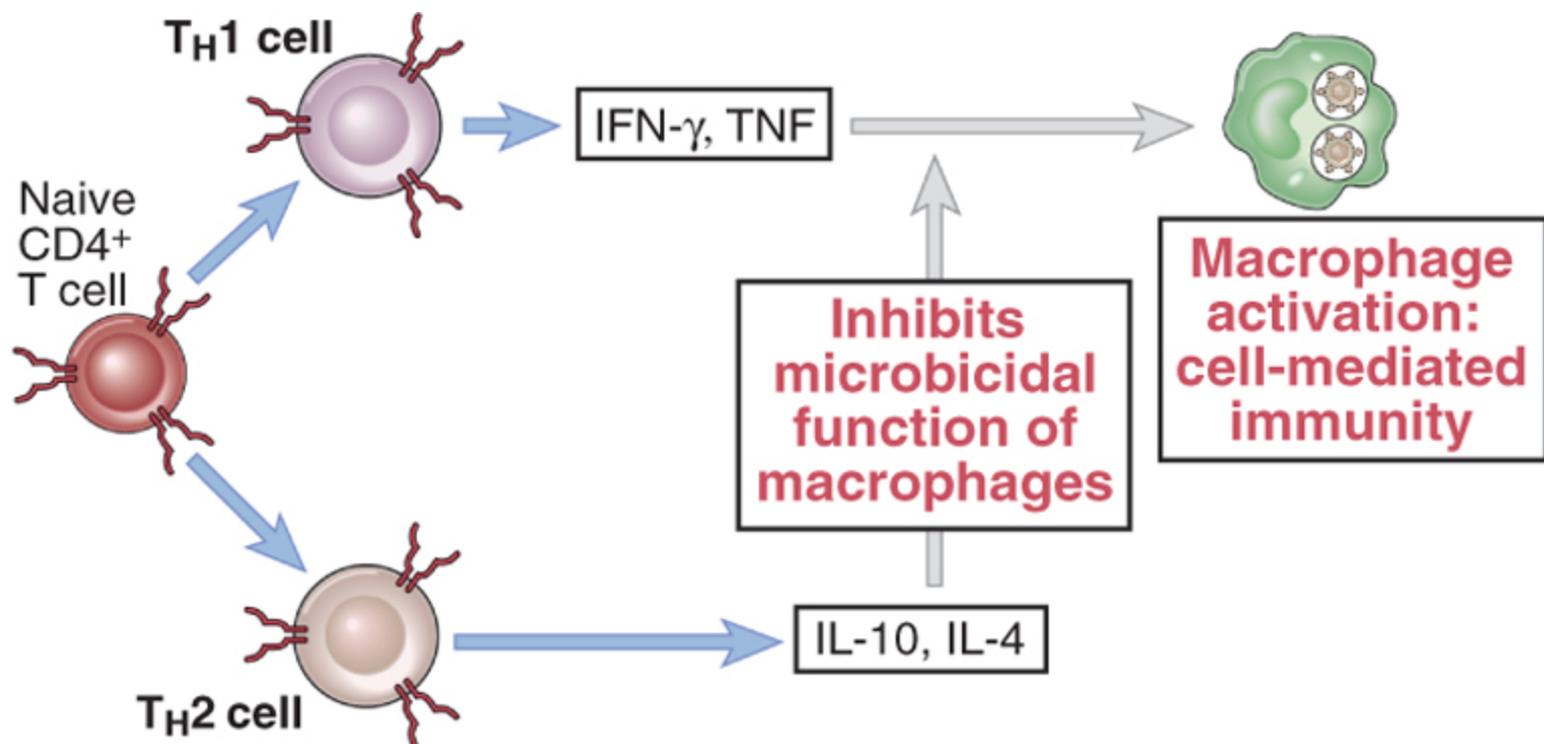
■ **Tab. 15.3** Typische Beispiele für intrazelluläre Krankheitserreger

Erreger	Evasionsmechanismus	Erkrankung
<i>Bakterien</i>		
Mycobacterium tuberculosis	Resistenz gegen lysosomale Enzyme und Sauerstoffmetaboliten, Hemmung der Phago-lysosomenbildung, Umgehung der Bildung von Sauerstoffmetaboliten, wahrscheinlich auch Evasion ins Zytoplasma	Tuberkulose
Mycobacterium leprae	Resistenz gegen lysosomale Enzyme	Lepra
Brucella spp.	Resistenz gegen lysosomale Enzyme	Brucellosen
Listeria monocytogenes	Evasion in das Zytoplasma	Listeriose
Salmonella Typhi	Resistenz gegen lysosomale Enzyme, Hemmung der Phagolysosomenbildung	Typhus
Legionella pneumophila	Hemmung der Phagolysosomenbildung, Hemmung der Bildung von Sauerstoffmetaboliten	Legionellose
<i>Pilze</i>		
Histoplasma capsulatum	Resistenz gegen Sauerstoffmetaboliten	Histoplasmose
<i>Parasiten</i>		
Leishmania spp.	Resistenz gegen lysosomale Enzyme, Hemmung der Bildung von Sauerstoffmetaboliten	Leishmaniase
Toxoplasma gondii	Hemmung der Phagolysosomenbildung	Toxoplasmose

Immunreaktionen gegen intrazelluläre Mikroben







Infection	Response	Outcome
<i>Leishmania major</i>	Most mouse strains: T _{H1}	⇒ Recovery
	BALB/c mice: T _{H2}	⇒ Disseminated infection
<i>Mycobacterium leprae</i>	Some patients: T _{H1}	⇒ Tuberculoid leprosy
	Some patients: Defective T _{H1} or dominant T _{H2}	⇒ Lepromatous leprosy (high bacterial count)

Tuberkulose („Schwindsucht“ wegen allgemeinem körperl. Verfall)

Mycobacterium tuberculosis (M. bovis, M. africanum)

Robert Koch, 1882

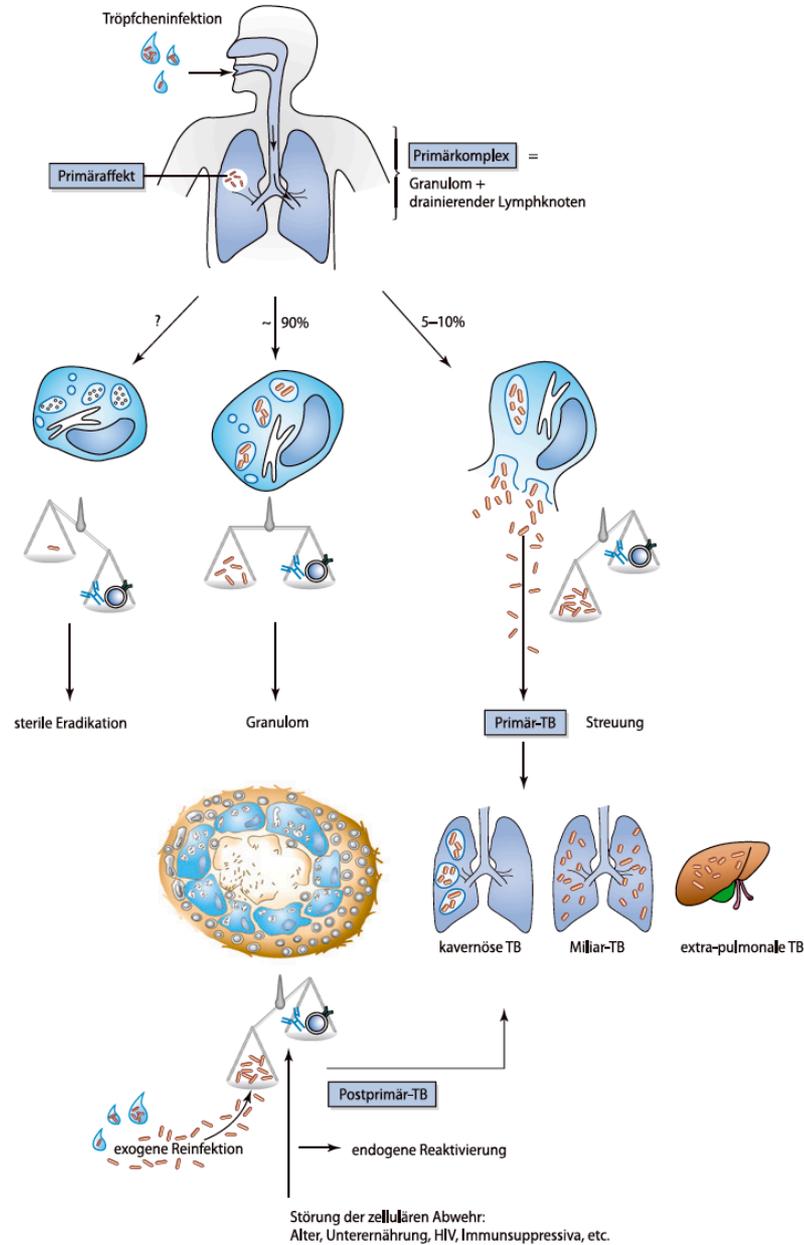
Im 19. Jahrhundert verantwortlich für 30% aller Todesfälle der erwachsenen Bevölkerung
(Urbanisierung !)

Globale Inzidenz: 9,4 Millionen in 2008

Globale Mortalität: 1,3 Millionen in 2008

Ca. 15 Millionen Tbc + HIV Infizierte: Tbc kann Hinweis auf HIV-Infektion sein

Pathogenese der Tuberkulose



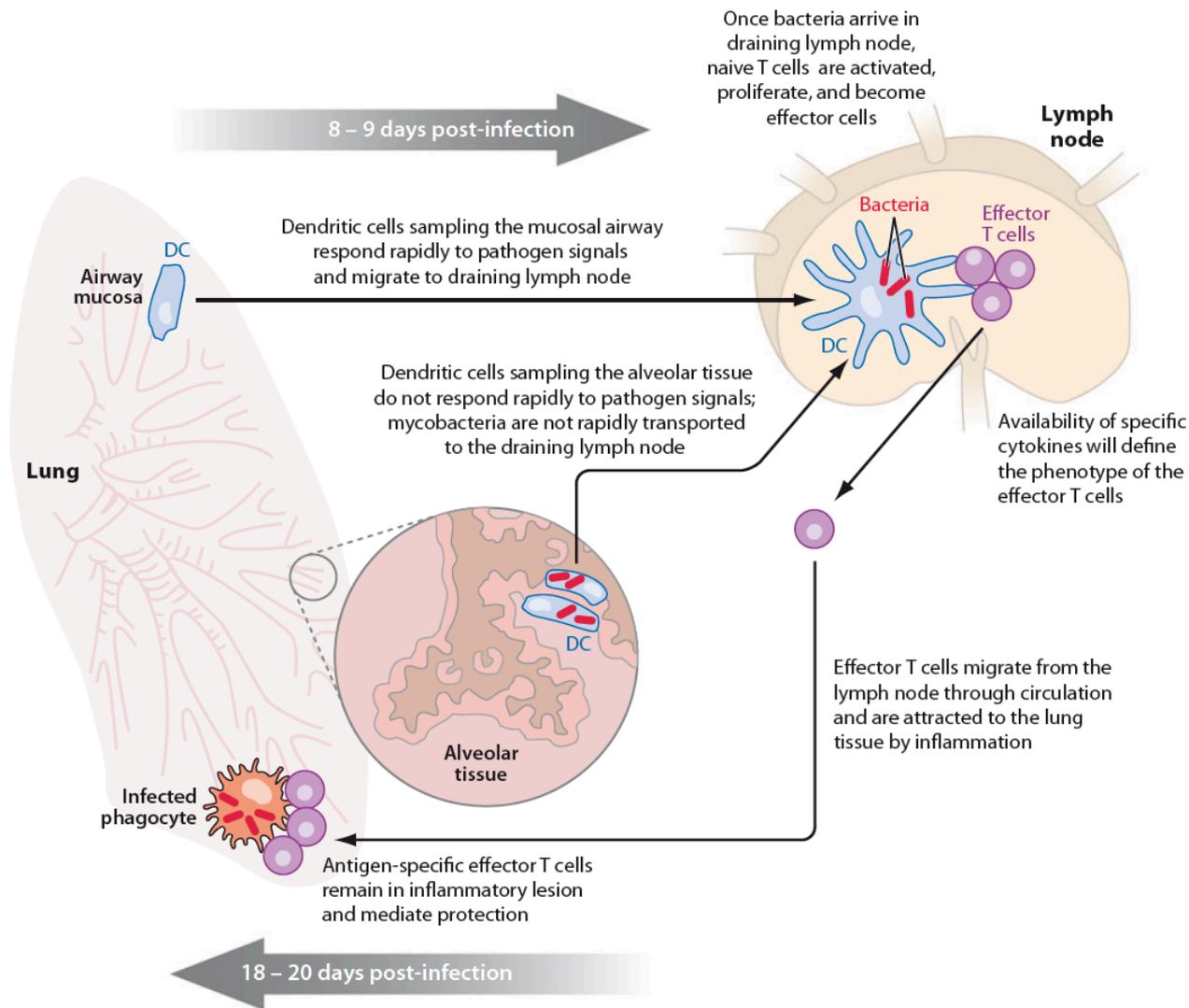


Figure 1

Low-dose aerosol infection, which approximates the natural delivery route for induction of tuberculosis, results in low numbers of Mtb (*red*) being deposited in the lower airways and the alveolar tissue. Bacteria do not disseminate from the lung until 9 days post infection, when they can be detected in the draining lymph nodes. This dissemination coincides with the first activation of naive T cells (*purple*). The fact that bacteria do not disseminate rapidly suggests that they either inhibit migration of dendritic cells or that the cells that they infect cannot migrate readily to the lymph node. Activation of naive T cells occurs in the presence of live bacteria, and effector cells develop with expected kinetics. The effector cell phenotype will depend on the availability of specific cytokines. These effector cells migrate to the lung in response to inflammation and mediate protection by activating infected phagocytes (*pale red*). The response takes 18–20 days to reach an effective level and thereby to stop bacterial growth.

Immunität: Granulombildung und Makrophagenaktivierung

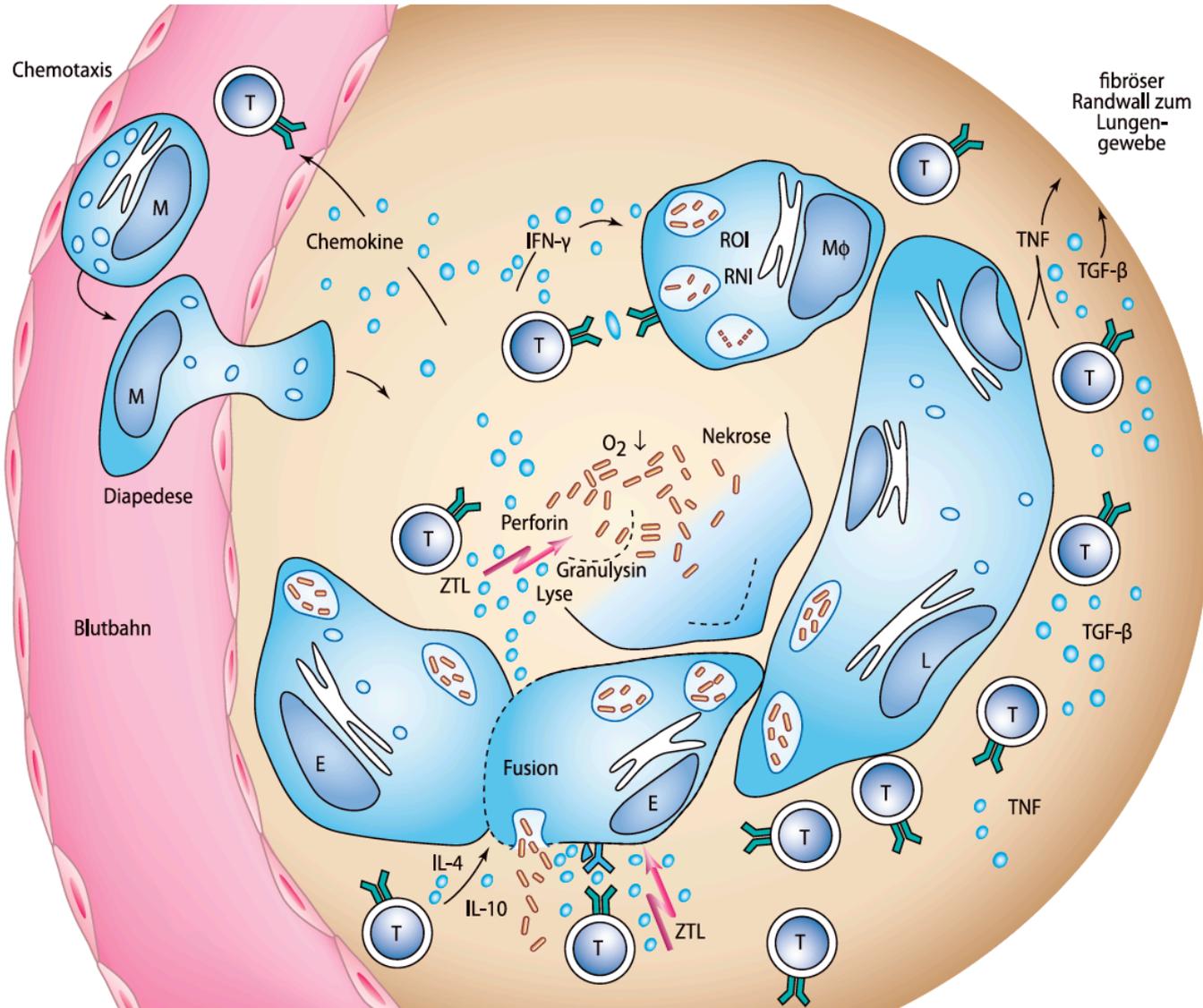
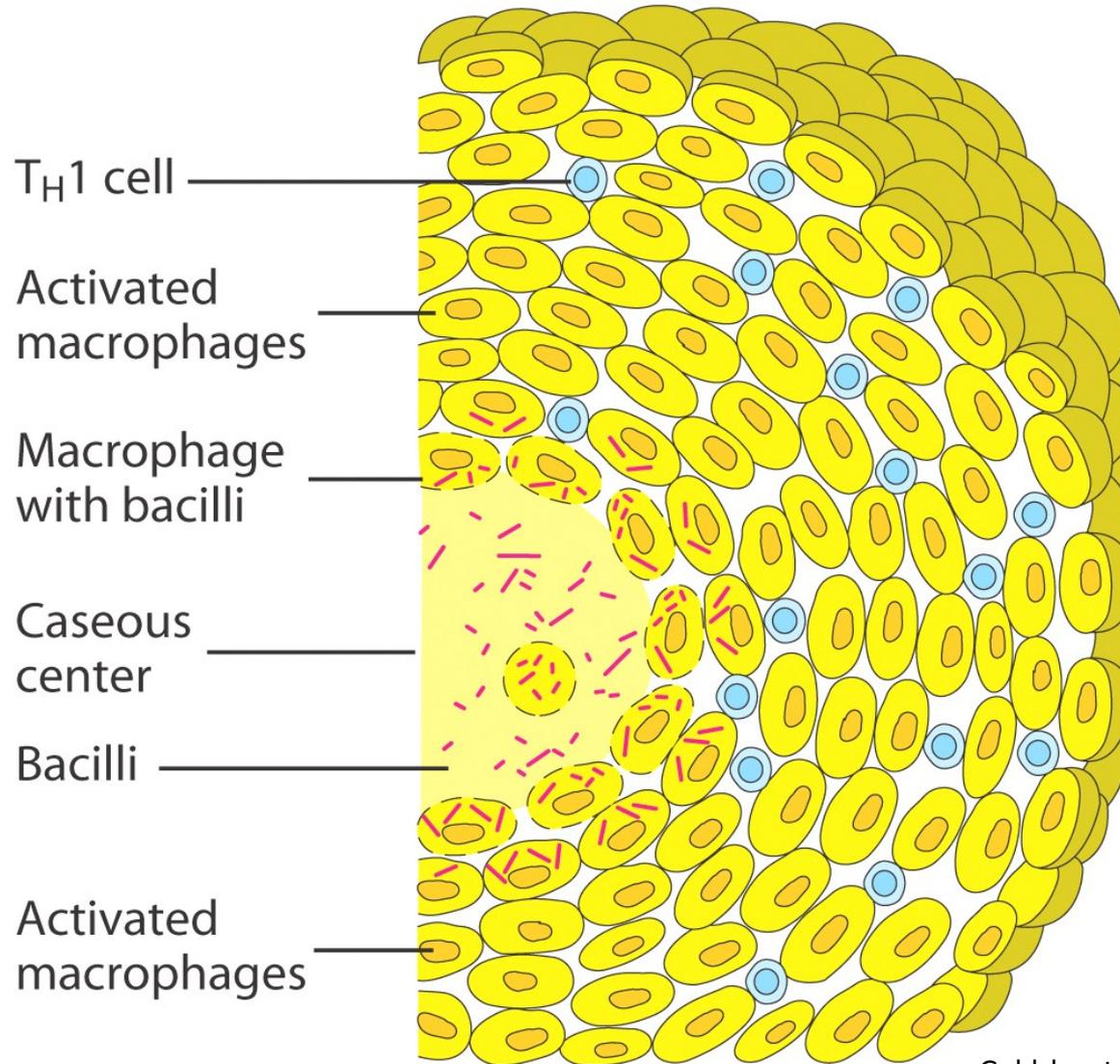


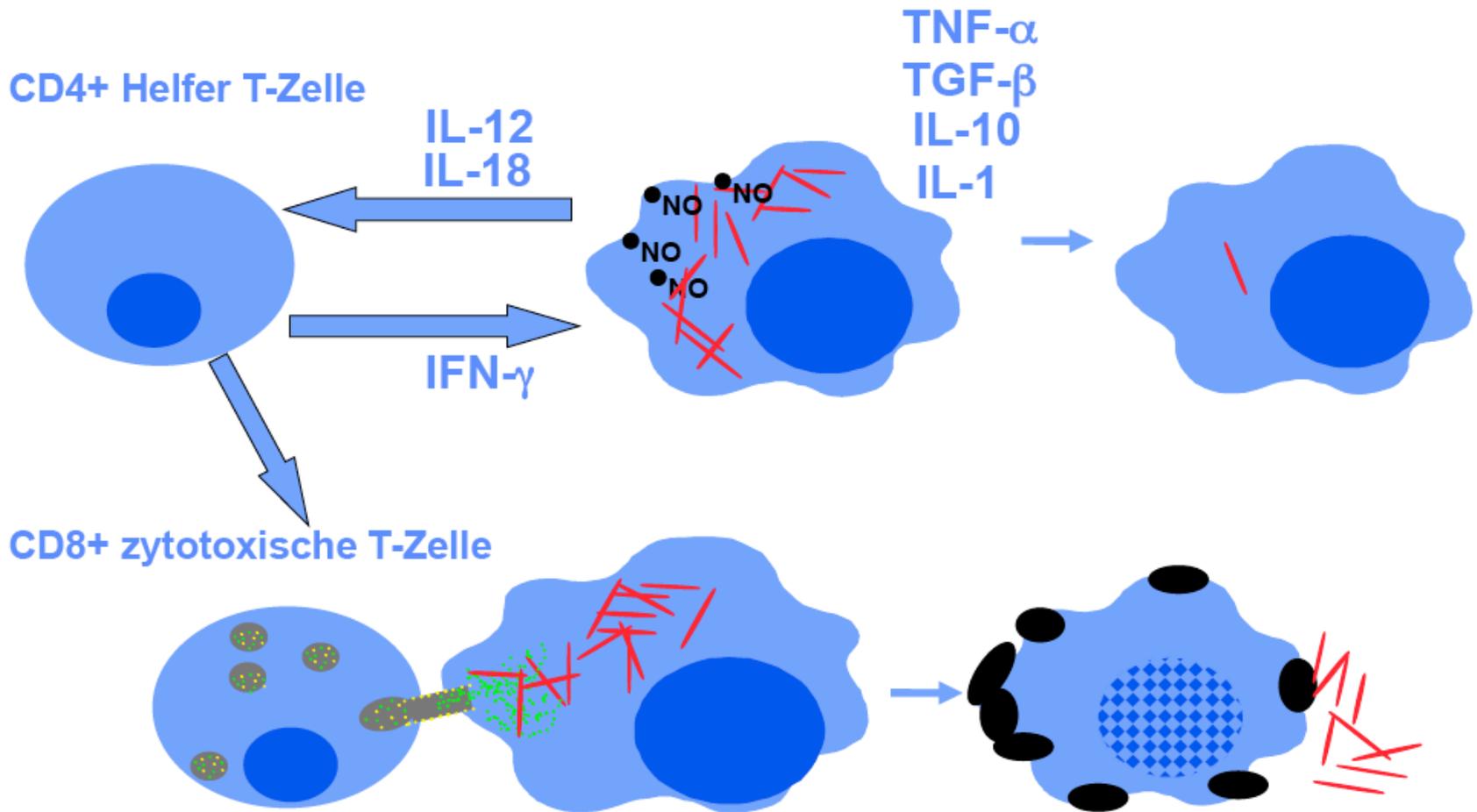
Abb. 42.6. Granulom. Die Abbildung zeigt die wichtigsten Zytokine und zellulären Interaktionen bei der Bildung eines Granuloms. E, Epitheloidzelle; IL, Interleukin; INF, Interferon; L, Langhans-Riesenzelle; M ϕ , Makrophage; M, Monozyt; RNI, *reactive nitrogen intermediate*; ROI, *reactive*

oxygen intermediate; TGF- β , transformierender Wachstumsfaktor (*transforming growth factor*); TNF, Tumor-Nekrose-Faktor; ZTL, zytolytischer T-Lymphozyt (zum Teil hypothetisch)

Granulombildung bei persistierenden Infektionen



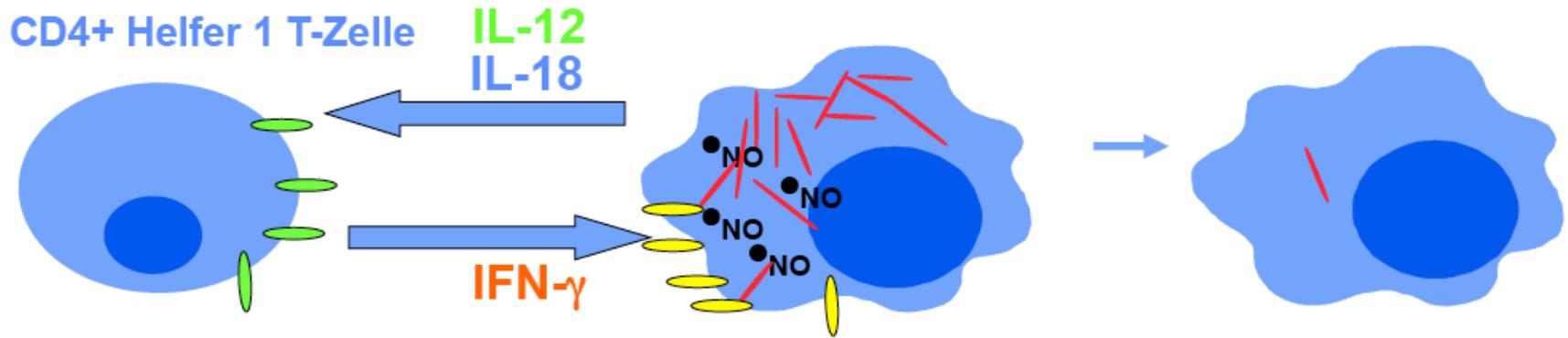
Zell-Vermittelte Immunität gegen *M. TUBERCULOSIS*



Rolle von CD8⁺ CTL bei der Tuberkulose

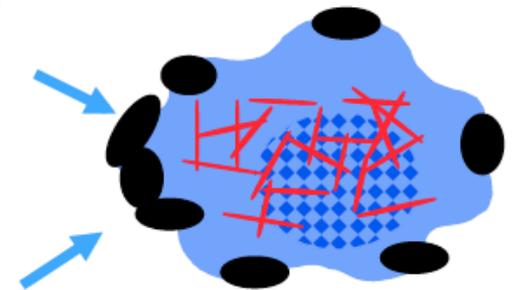
1. CD8⁺ CTL der Maus lysieren BCG-infizierte Zellen und reduzieren das Wachstum intrazellulärer Bakterien.
2. MHC Klasse I-defiziente Mäuse, die keine CD8⁺ T-Zellen besitzen, versterben an einer Infektion mit *M. tuberculosis*.
3. Protektive DNA Impfung von Mäusen generiert zytolytische CD8⁺ T-Zellen gegen intrazelluläre Bakterien.
4. *M. tuberculosis*-spezifischen CD8⁺ CTL bei Tuberkulosepatienten, die IFN- γ sezernieren und Zellen lysieren.
5. Granulysin als Effektormolekül humaner CD8⁺ CTL tötet intrazelluläre *M. tuberculosis* Bakterien.

Genetische Defekte der zellvermittelten Immunität



Defekt im IFN- γ Rezeptorgen bei verwandten Kinder auf Malta: 3 v. 4 starben an disseminierter Mykobakteriose

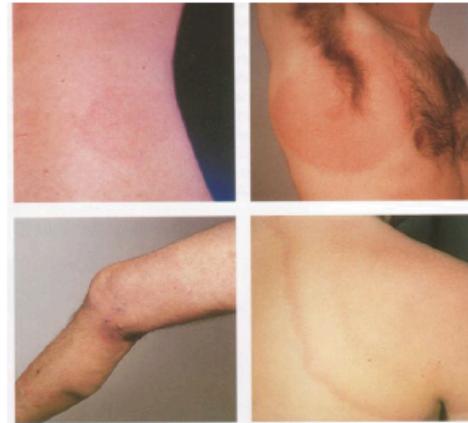
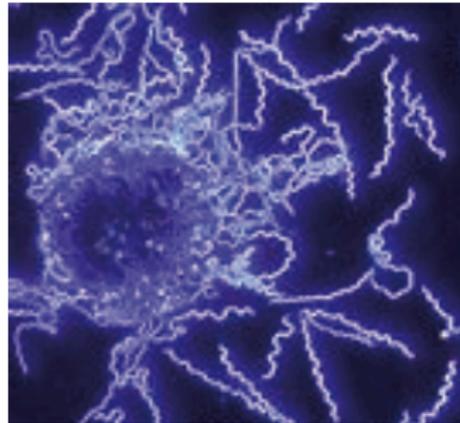
Defekt im IL-12R β 1-Gen bei 3 Patienten mit schweren disseminierten Mykobakteriosen und Salmonellosen



Infektion mit extrazellulärem Bakterium: Lyme Borreliose

Borrelien: Gram-negative bewegliche Spiralbakterien aus der Familie der Spirochaeten

Bedeutsam: *Borrelia burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*



Pathogenese

Stadium I (Tage bis Wochen nach Infektion)

Hautrötung im Bereich des Stichs, Fieber, Kopfschmerz

Stadium 2 (2-12 Wochen nach Infektion; ca. 10% aller Fälle)

Neuralgien, Meningitis

Stadium 3 (später als 6 Monate nach Infektion)

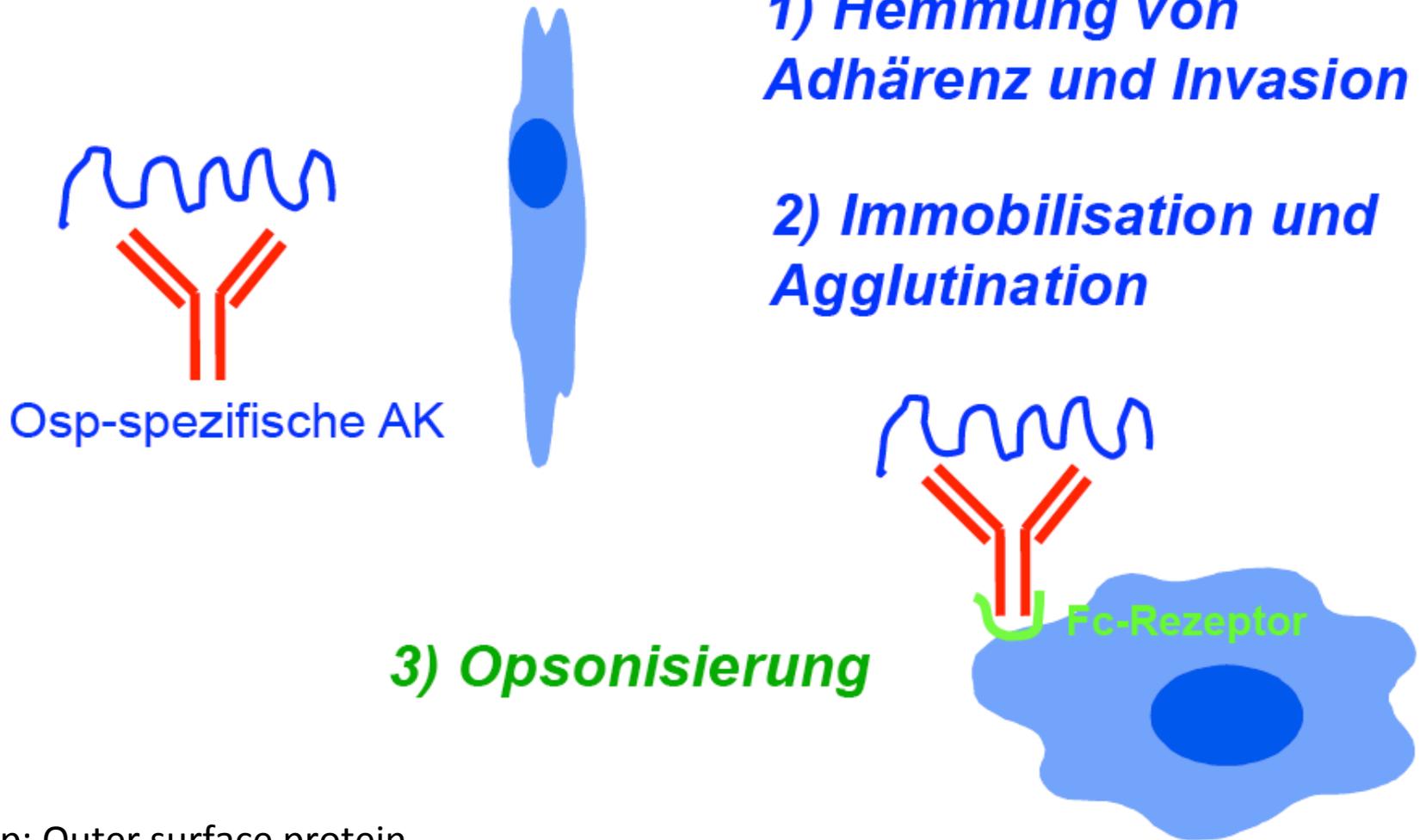
Lyme Arthritis

Entscheidende Rolle von Antikörpern der Abwehr von *BORRELIA BURGDORFERI*

1) *Hemmung von Adhärenz und Invasion*

2) *Immobilisation und Agglutination*

3) *Opsonisierung*



Osp: Outer surface protein

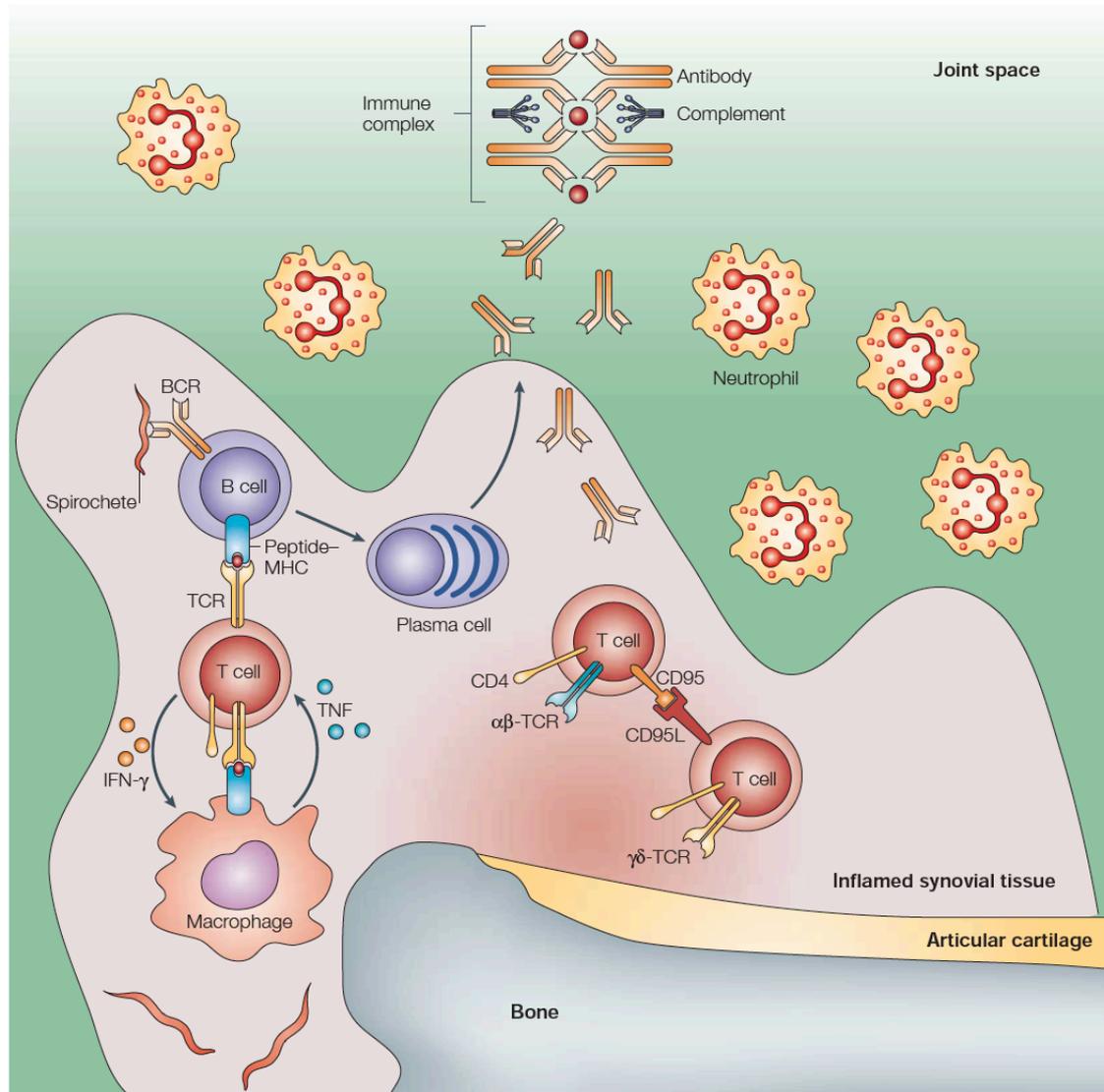
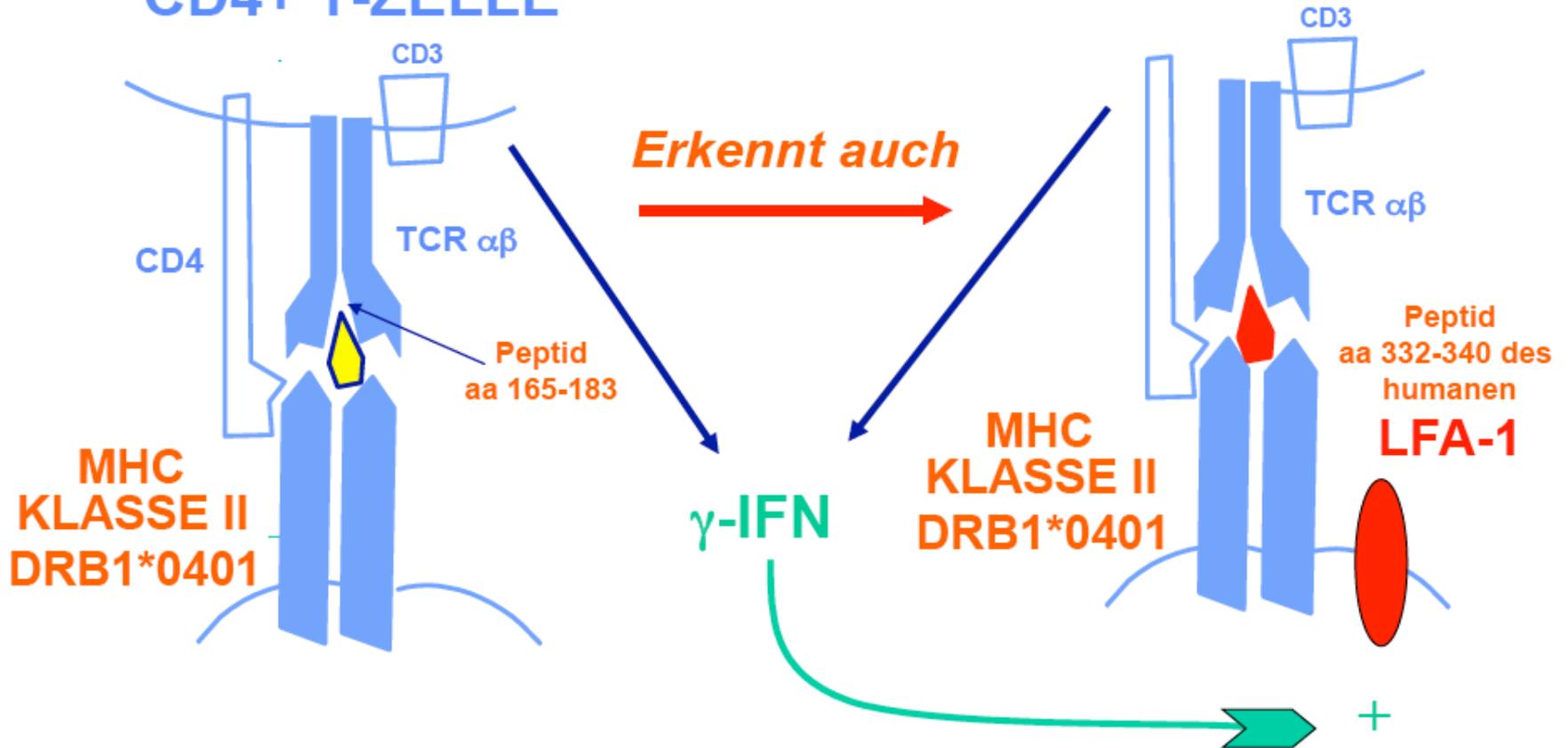


Figure 2 | **Immune responses to *Borrelia burgdorferi* in an inflamed joint.** After dissemination of the spirochete from the skin to the joint, the synovial tissue is infiltrated by mononuclear cells, including macrophages, T cells, B cells and plasma cells. Joint fluid, which accumulates in the joint space, contains large numbers of neutrophils⁸, immune complexes³⁰, complement components³¹ and inflammatory cytokines³²⁻³⁴. *B. burgdorferi*-specific T helper 1 (T_H1) inflammatory responses are concentrated in joint fluid^{35,36}, and in the joint, *B. burgdorferi*-specific $\gamma\delta$ T cells of the V δ 1 subset might aid in the regulation of these responses through interactions of FAS (CD95) and FAS ligand (CD95L)^{37,38}. In addition, patients with Lyme arthritis have high levels of *Borrelia*-specific antibody^{28,39}, some of which might be produced locally. BCR, B-cell receptor; IFN- γ , interferon- γ ; TCR, T-cell receptor; TNF, tumour-necrosis factor.

Autoimmunität durch Kreuzreaktion (molekulare Mimikry)

Osp A-spezifische CD4+ T-ZELLE



Neurophysiologische Reflexmechanismen in der angeborenen Immunität



Lokale Freisetzung von Entzündungsmediatoren löst Reaktionen des ZNS aus

Peripherie

IL-1
LPS
TNF
ROS
ATP.....

N. vagus (X.)

ZNS

Hypothalamus

(Umschaltung durch Interneurone)

Fieber („Pyrogene“)

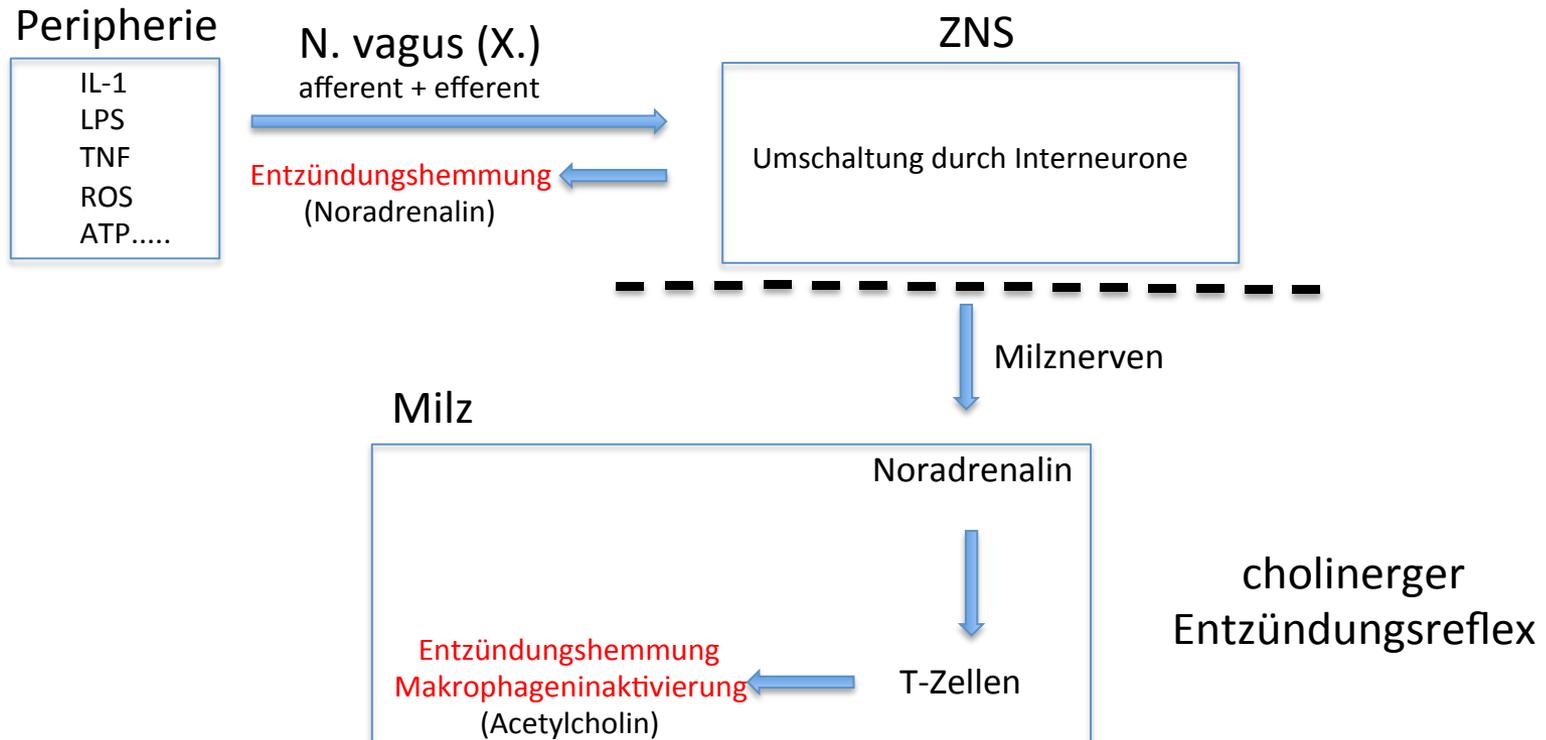
Unwohlsein

Erbrechen

Der Entzündungsreflex



Hemmung des angeborenen Immunsystems durch Signale aus dem ZNS



Immunsuppression durch Glucocorticoide: Die Hypothalamus – Hypophyse – Nebennierenrinde - Achse



Ausgelöst durch physischen, psychischen und immunologischen Stress (Bsp.: Direkte IL-1-Wirkung im ZNS)

