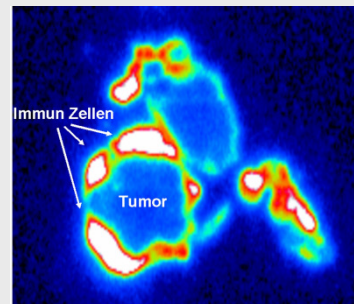


Prof. Dr. Thomas Wieder
Universitäts-Hautklinik
Laborgebäude
Röntgenweg 13/1, 72076 Tübingen

Tel.: 07071-29-86871
Email: thomas.wieder@med.uni-tuebingen.de



Website: www.hautklinik-tuebingen.de/forschung/tumorimmunologie.html

Vorlesung Humanbiologie II

Physiologie: Immunsystem I und II

Sommersemester 2019

Prof. Dr. Thomas Wieder

Eberhard-Karls Universität Tübingen
Universitäts-Hautklinik

Literaturauswahl

Immunologie

Janeway, Travers, Walport, Shlomchik
Immunobiology, Garland Science Publishing, 2005, 6th Edition

Allgemein

Wikibooks
<http://de.wikibooks.org/wiki/Hauptseite>

Physiologie/ Pathophysiologie

D. U. Silverthorn,
Physiologie, 4. Auflage, Pearson Studium 2009

R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

R. Klinke, S. Silbernagl,
Lehrbuch der Physiologie, Thieme 1997

S. Silbernagl, F. Lang,
Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme 1998

Vorlesungsplan

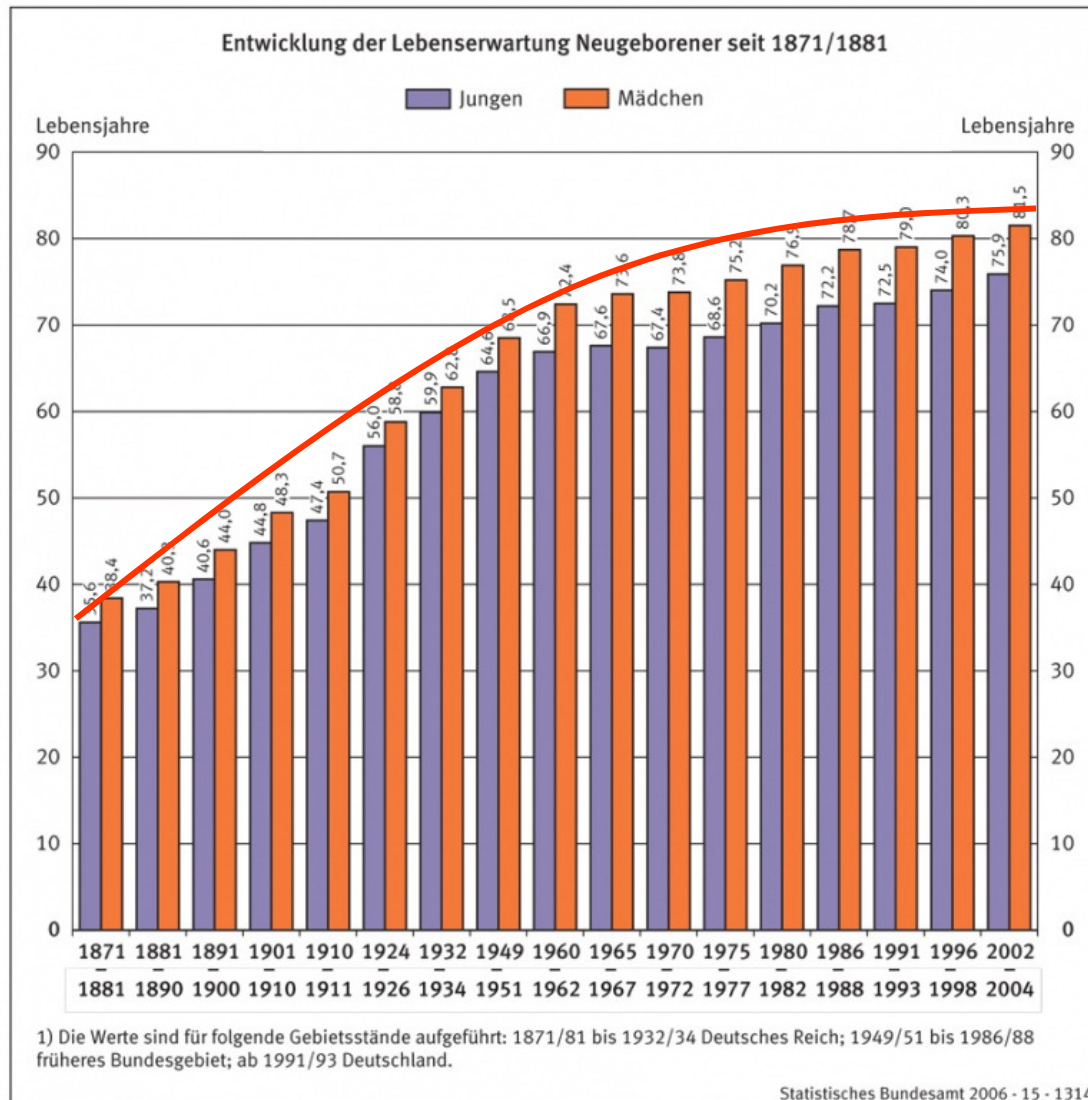
Immunsystem I

- Übersicht über die verschiedenen Leukozyten (Differentialblutbild)
- Übersicht über die Pathogene
- Barrieren
- Angeborene und adaptive Immunität
- Zellen der angeborenen Immunabwehr
- Mustererkennung
- Waffen der angeborenen Immunabwehr

Immunsystem II

- Adaptive Immunität: Organe und Zellen
- Histokompatibilität (MHC I and MHC II)
- Antikörpervielfalt und T-Zellrezeptorrepertoire
- T-Zellreifung und T-Zellaktivierung
- B-Zellaktivierung
- Abstoßungsreaktion und HIV

Vorwort



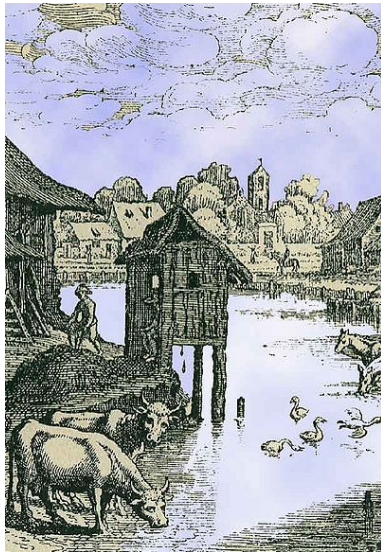
Die Lebenserwartung Neugeborener nimmt in Deutschland seit 1871 kontinuierlich zu.

Dafür gibt es viele Gründe:
Ernährung, medizinischer Fortschritt, Politik ...
aber auch

Vorwort

A) Vermeidung von Infektionen

Hygiene: Kanalisation bzw. Entsorgung der Abwässer.
Vorreiter in der Neuzeit: England
Erste Stadt mit kompletter Kanalisation auf dem europäischen Kontinent: Danzig (1869)



Abtritt über Wasser 1625.
(Kupferstich, Dorflandschaft v. Merian)

B) Eliminierung von Pathogenen

Impfungen: Edward Jenner entdeckt 1796, dass die „Cowpox“-Vakzinierung gegen die häufig tödlich verlaufende menschliche Pockenkrankheit schützt.



Edward Jenner.
(Portrait von John Raphael Smith)

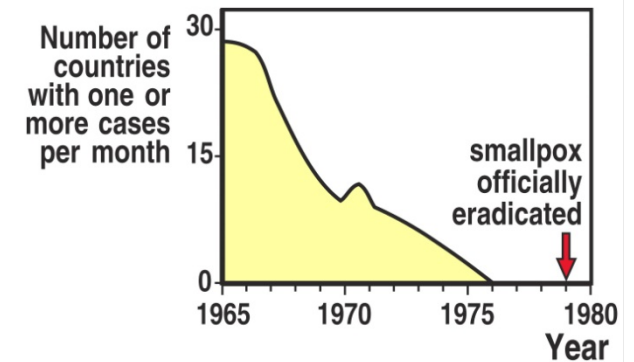


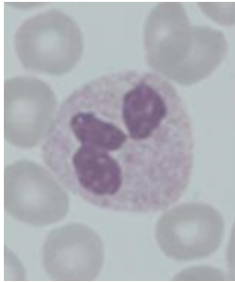
Figure 1-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Eradikation der Pocken.
Die WHO verkündet 1979 die Ausrottung der Pocken.

Differentialblutbild (Leukozyten)

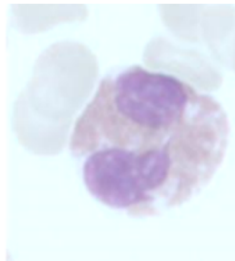
A) Zelltyp

Neutrophiler Granulozyt



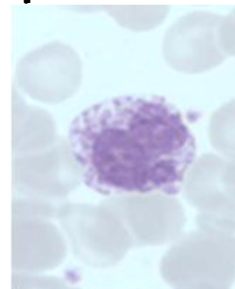
40-60 %

Eosinophiler Granulozyt



1-3 %

Basophiler Granulozyt



0-1 %

B)

Funktion

Phagozytose

Bildung antibiotischer Stoffe

Bildung leukotaktischer Stoffe

Abwehr parasitärer Würmer

Synergie mit Mastzellen
und Basophilen

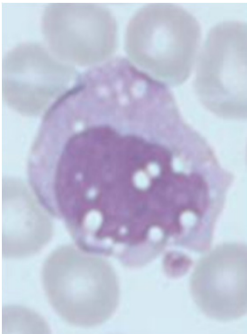
Freisetzung von Histamin
und Heparin

Bildung chemotaktischer Stoffe

Differentialblutbild (Leukozyten)

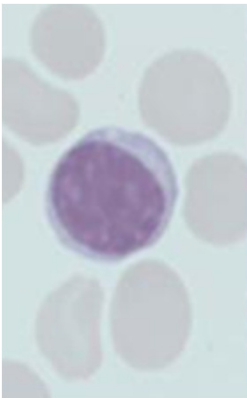
A)

Zelltyp
Monozyten



4-8 %

Lymphozyten



20-40 %

B)

Funktion

Vorläuferzellen des mononukleären
Phagozytensystems

Phagozytose

Antigenpräsentation (im Gewebe:
Dendritische Zellen)

B- und T-Zellen : spezifische
Immunabwehr

B-Zellen: Bildung der löslichen
Antikörper

T-Zellen: zelluläre Immunreaktion

Pathogene

Schutz gegen 4 Klassen von Pathogenen

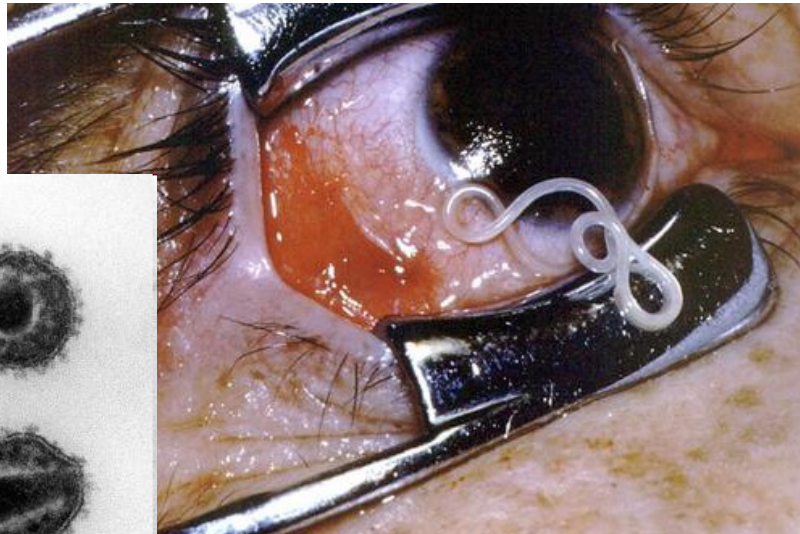
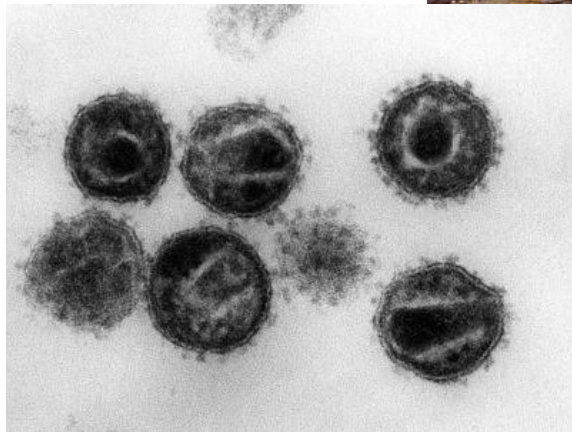
Type of pathogen	Examples	Diseases
Extracellularbacteria, parasites, fungi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Trypanosoma brucei</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumonia Tetanus Sleeping sickness <i>Pneumocystis pneumonia</i>
Intracellularbacteria, parasites	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Leprosy Leishmaniasis Malaria
Viruses (intracellular)	Variola Influenza Varicella	Smallpox Flu Chickenpox
Parasitic worms (extracellular)	<i>Ascaris</i> <i>Schistosoma</i>	Ascariasis Schistosomiasis

Figure 1-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Pathogene

Beispiele von Pathogenen

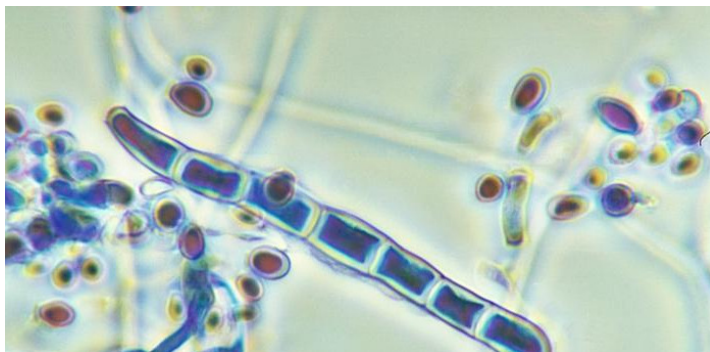
HI Viren



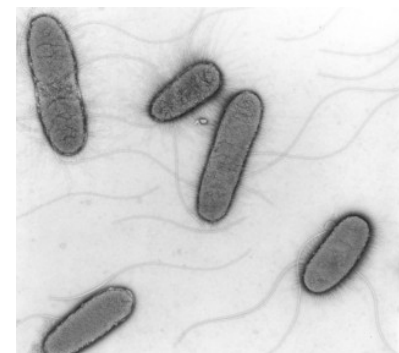
Loa loa (Augenwurm)



Malaria Parasiten



Trichophyton rubrum (Fußpilz)



EHEC Bakterien

Barrieren

Intrinsische epitheliale Barrieren

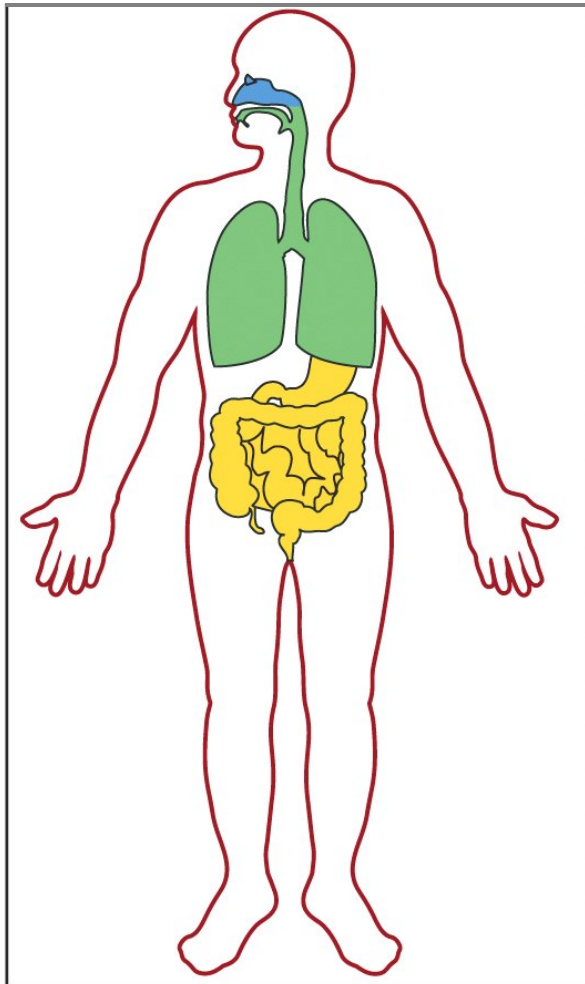


Figure 2-4 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

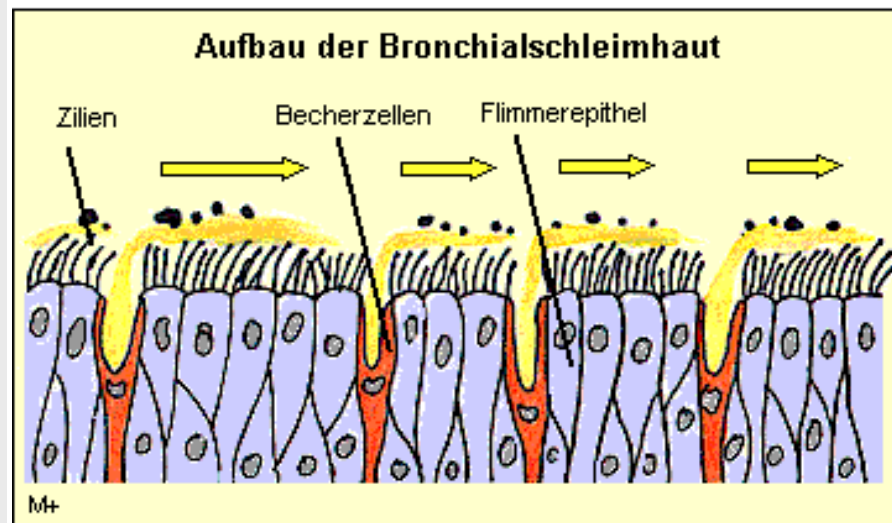
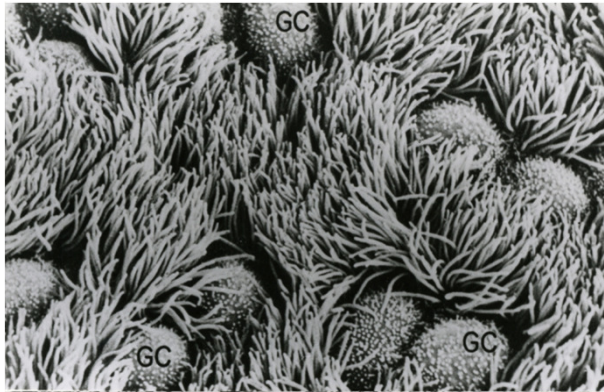
Mechanische, chemische und mikrobiologische Barrieren

	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)

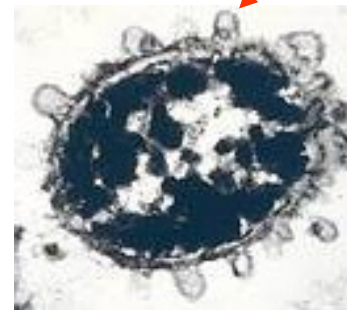
Barrieren

A) Aktiver Abtransport mittels Schleim und Zilien

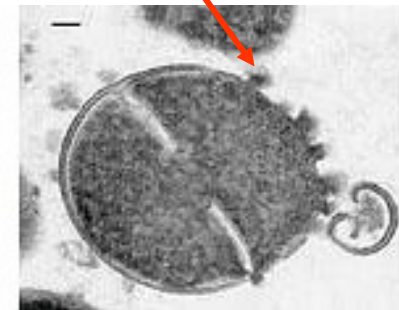


B) Zerstörung durch lytische Peptide (Defensine)

Zellwandläsionen

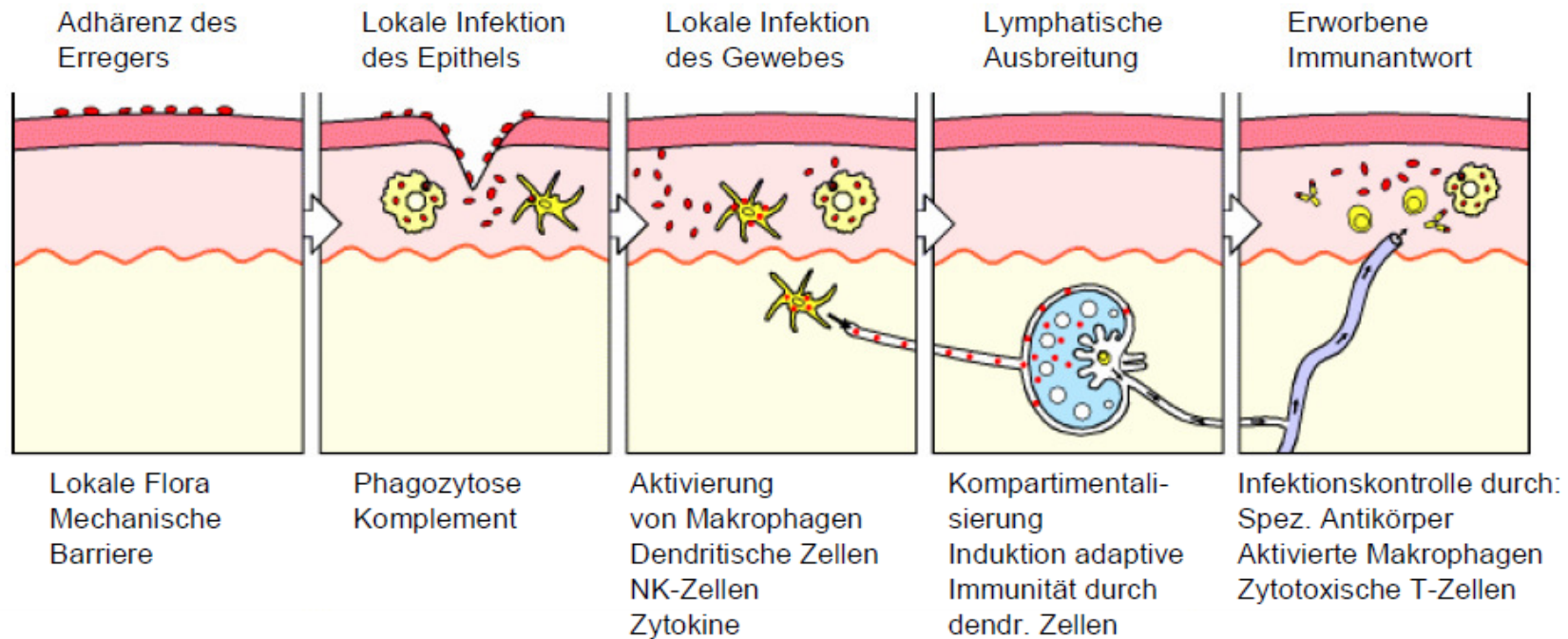


Escherichia coli



Staphylococcus aureus

Kinetik der Immunantwort



Vermeidung

Eliminieren von Pathogenen

Lokale Inflammation
Rötung, Schwellung,
Hitze, Schmerz

Induktion der adaptiven Immunabwehr

adaptive Immunantwort

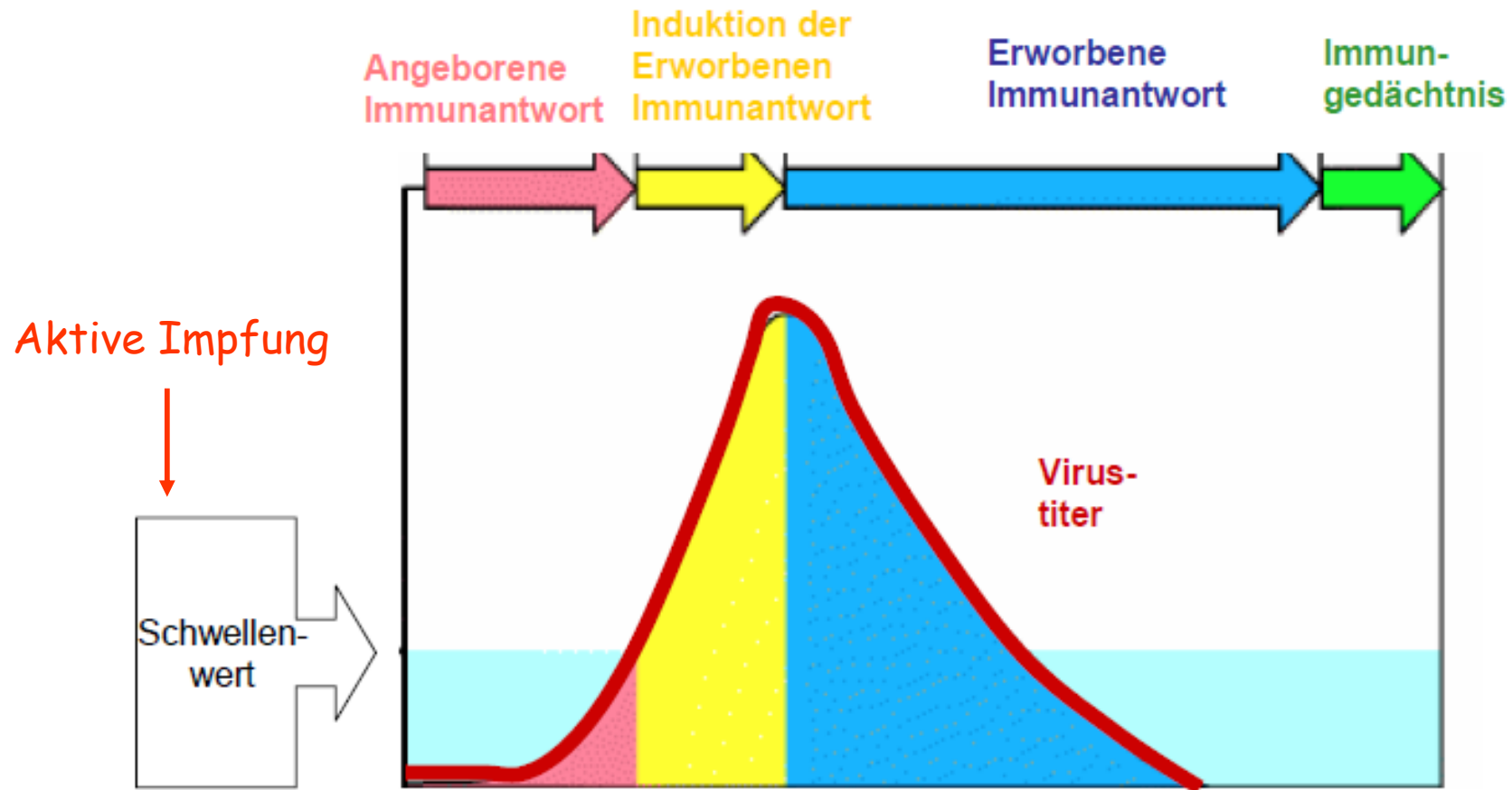
Systemische Antworten

sofort

früh [Stunden]

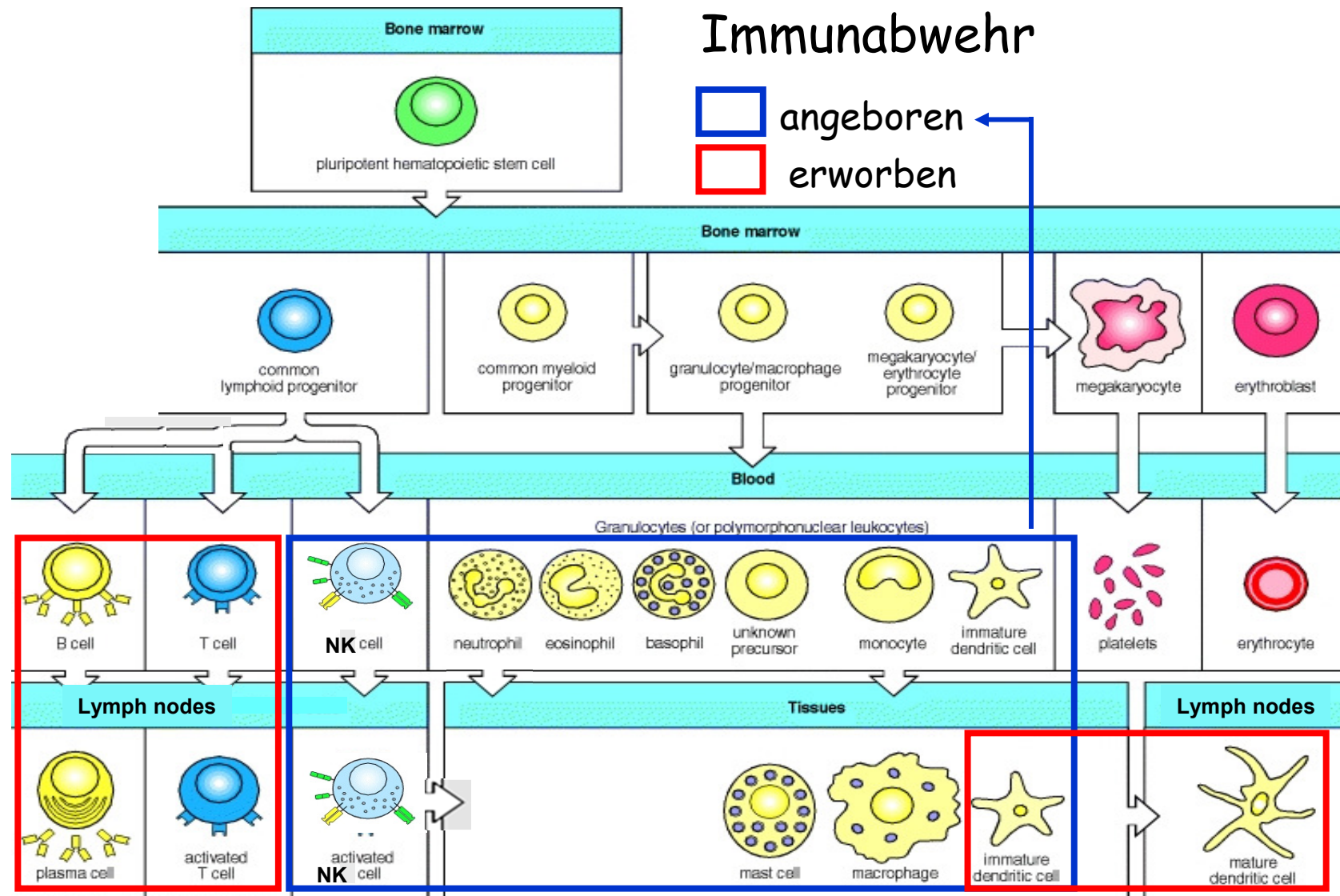
spät [Tage]

Kinetik der Immunantwort



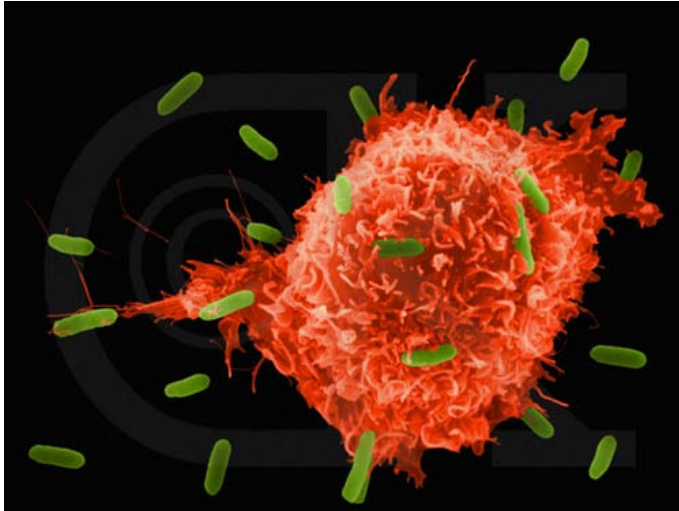
Beispiel einer akuten Virusinfektion:
Erreichen eines „Schwellenwerts“ löst die adaptive Immunantwort aus

Zellen der angeborenen Immunabwehr



Zellen der angeborenen Immunabwehr

Ein Makrophage verspeist Bakterien

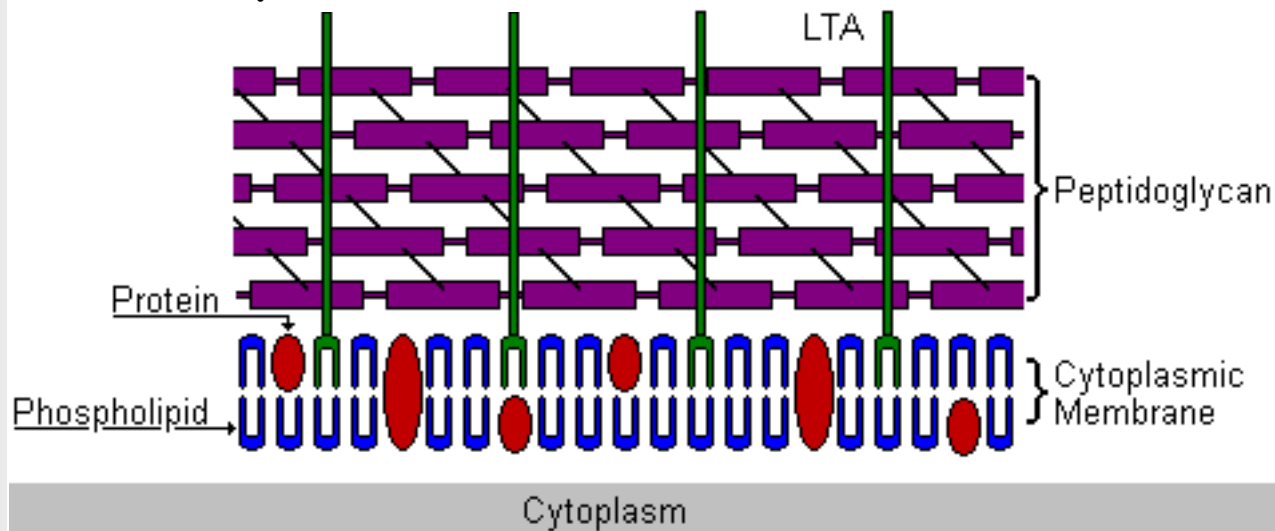


Natürliche Killer (NK)-Zellen greifen eine Krebszelle an

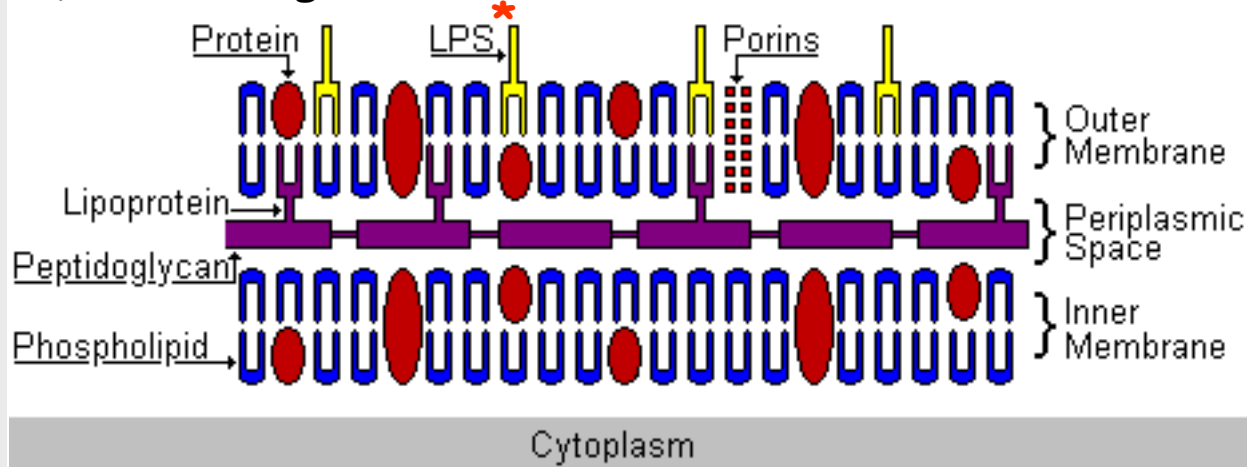


Mustererkennung - Moleküle der Bakterienzellwand

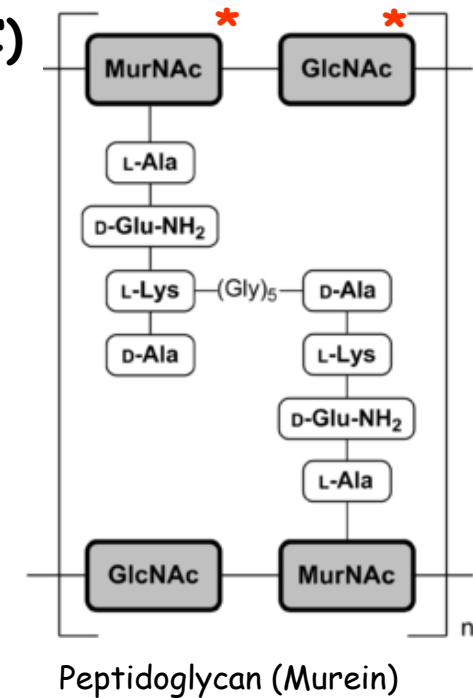
A) Gram-positive Bakterien



B) Gram-negative Bakterien



C)



*
 GlcNAc: N-Acetylglucosamin
 MurNAc: N-Acetylmuraminsäure
 LTA: Lipoteichonsäure
 LPS: Lipopolysaccharide

Mustererkennung - Pathogen Recognition Receptors

Surface Receptors:

CD14

Toll-like Receptors

Mannose Receptors

Scavenger Receptor

NK Cell Receptors

Intracellular Receptors:

Toll-Like Receptors

NOD-like Receptors

RIG-I-like Proteins

Soluble factors (Opsonine):

Complement

Mannose Binding Lectin (MBL)

C-reactive protein

Lipopolysaccharide-binding Protein



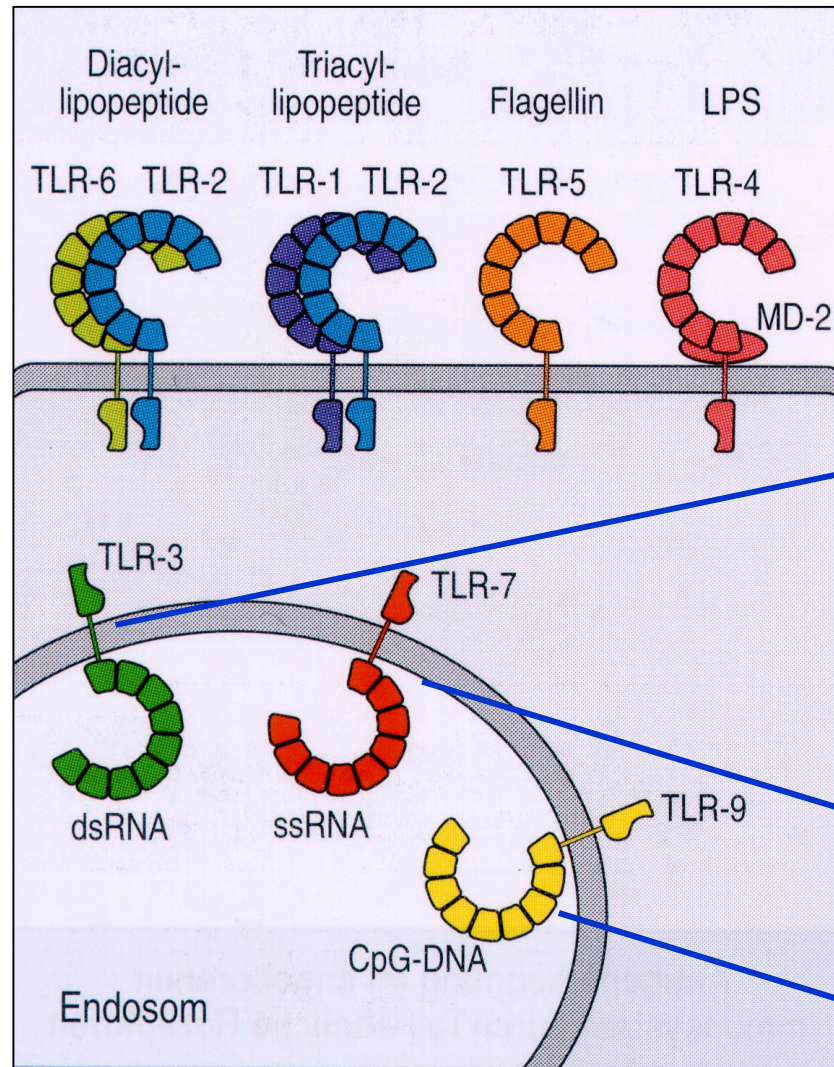
Drosophila melanogaster (Taufliege)



Christiane Nüsslein-Volhard, Tübingen;
Nobelpreis für Physiologie und
Medizin, 1995

Toll-like Rezeptoren wurden in *Drosophila melanogaster*
(Taufliege) entdeckt

Mustererkennung - Toll-Like Rezeptoren

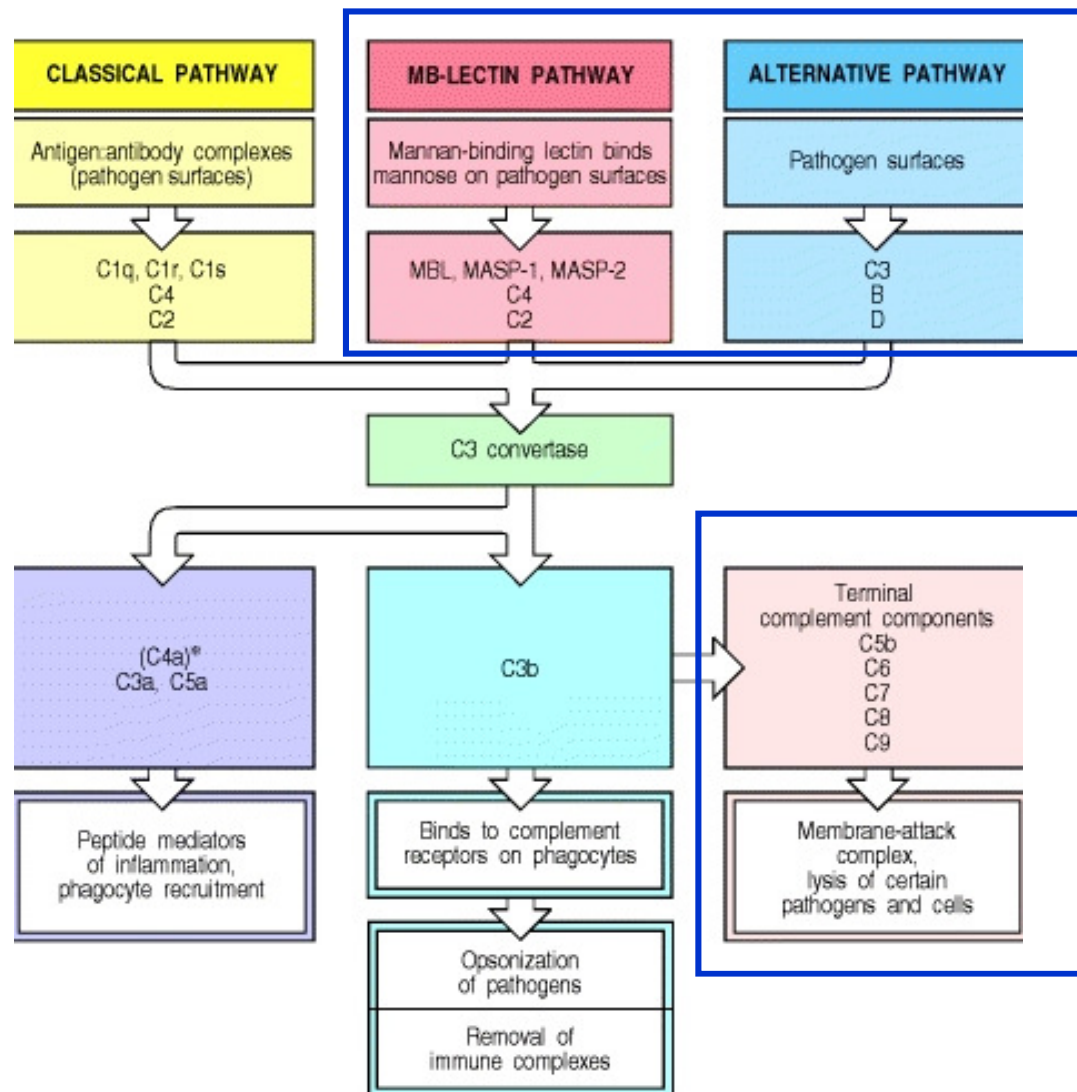


Antigenerkennung im angeborenen Immunsystem durch Toll-ähnliche Rezeptoren

Toll-ähnlicher Rezeptor	Ligand
TLR-1:TLR-2-Heterodimer	Proteoglykan Lipoproteine Lipoarabinomannan (Mycobakterien)
TLR-2:TLR-6-Heterodimer	GPI (<i>T. cruzi</i>) Zymosan (Hefe)
TLR-3	dsDNA
TLR-4-Dimer (plus MD-2 und CD14)	LPS (gramnegative Bakterien) Lipoteichonsäuren (grampositive Bakterien)
TLR-5	Flagellin
TLR-7	ssRNA
TLR-8	Oligonucleotide mit hohem G-Gehalt
TLR-9	nichtmethylierte CpG-DNA

Waffen der angeborenen Immunität - Das Komplementsystem

Eine proteolytische Kaskade aktiviert das Komplementsystem



Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to mannose on bacteria	MBL
Activating enzymes	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Complement-regulatory proteins	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Waffen der angeborenen Immunität - Der Membranangriffskomplex

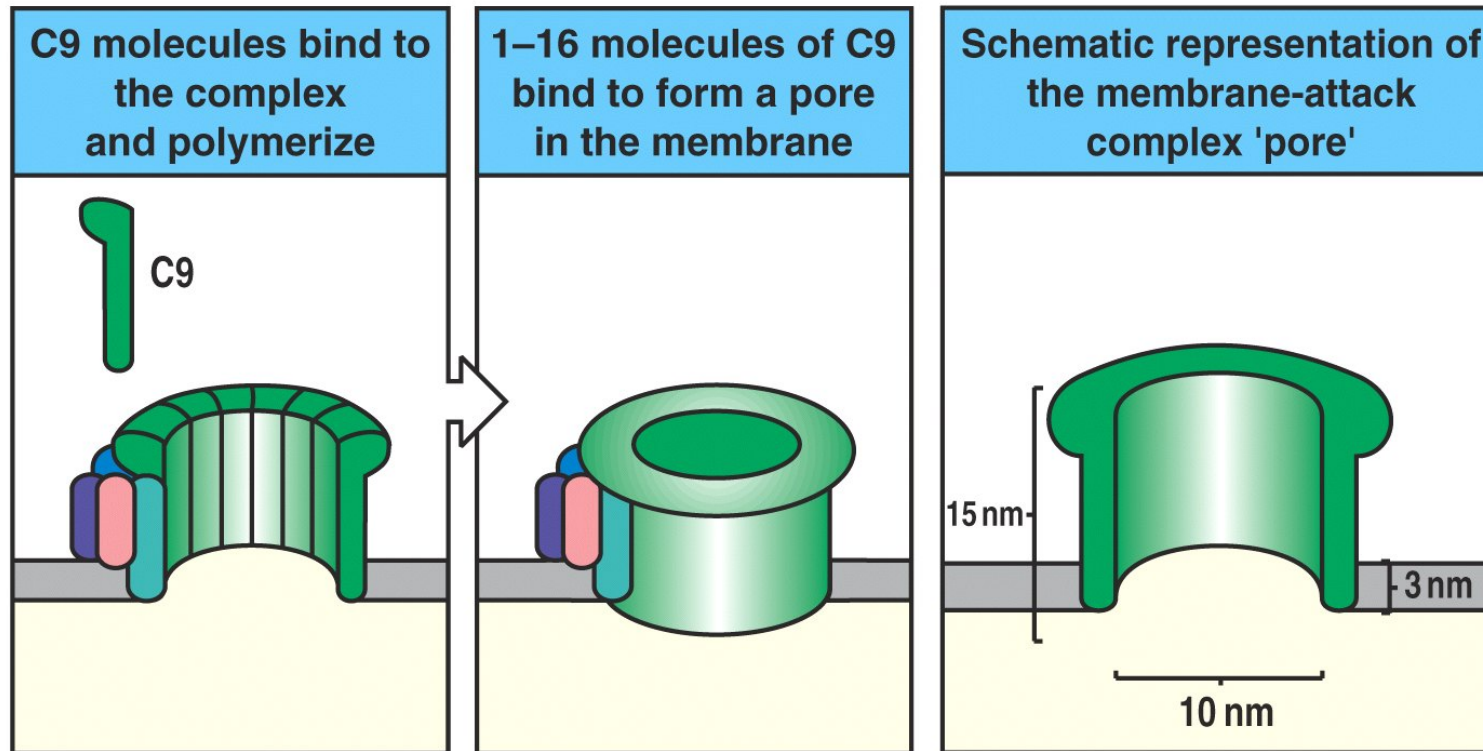
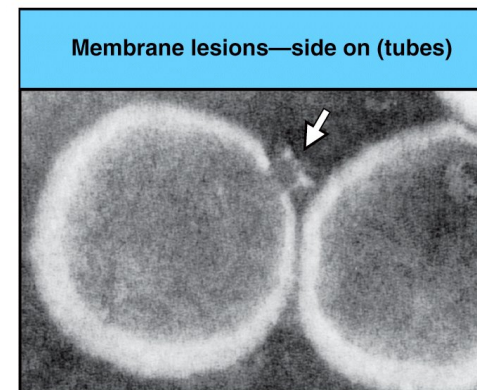
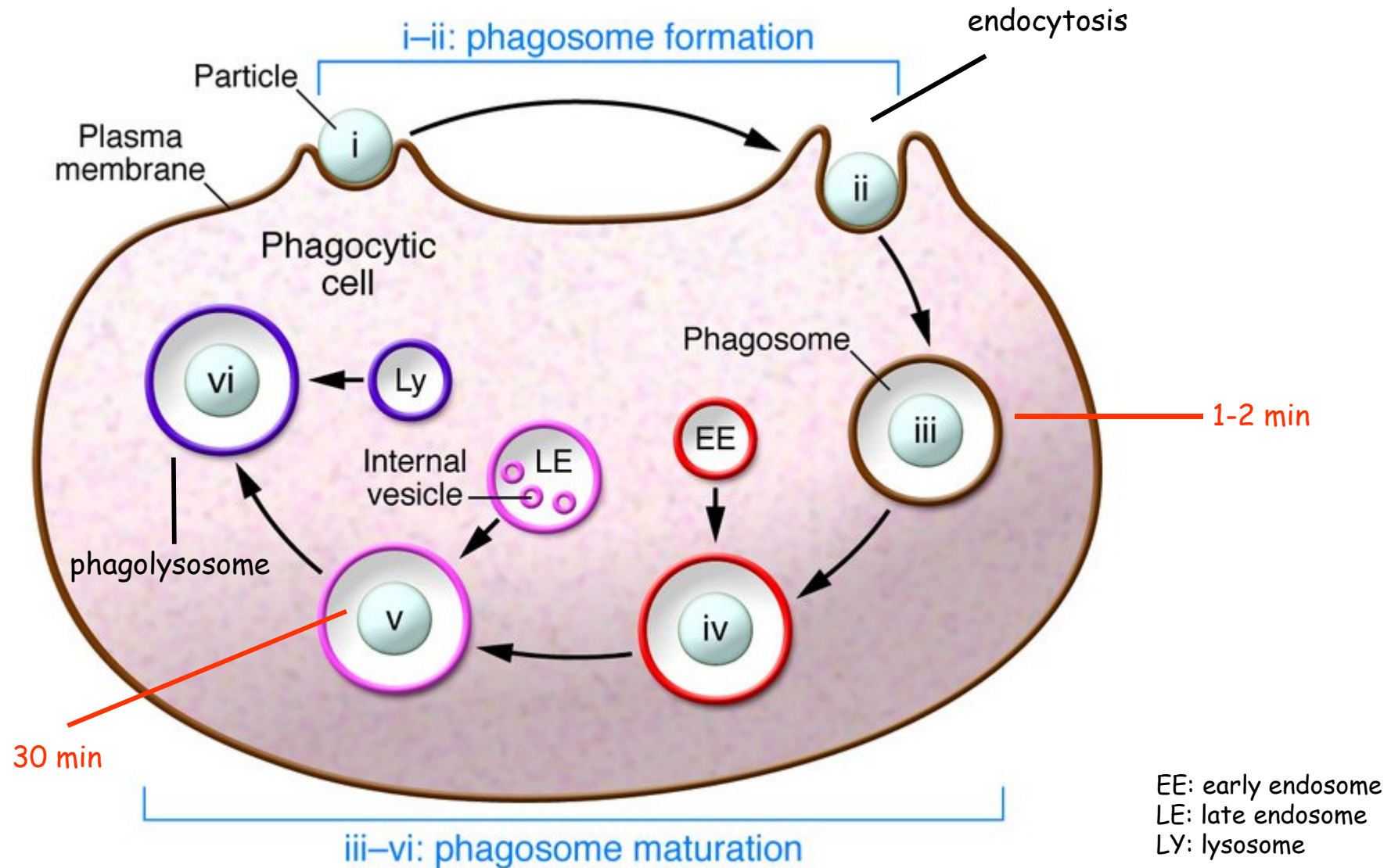


Figure 2-35 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Das Zusammenfügen des Membranangriffskomplexes
bildet eine Pore in der Lipid Bilayer Membran



Waffen der angeborenen Immunität - Verdauung im Phagolysosom



Waffen der angeborenen Immunität - Zerstörung intrazellulärer Bakterien

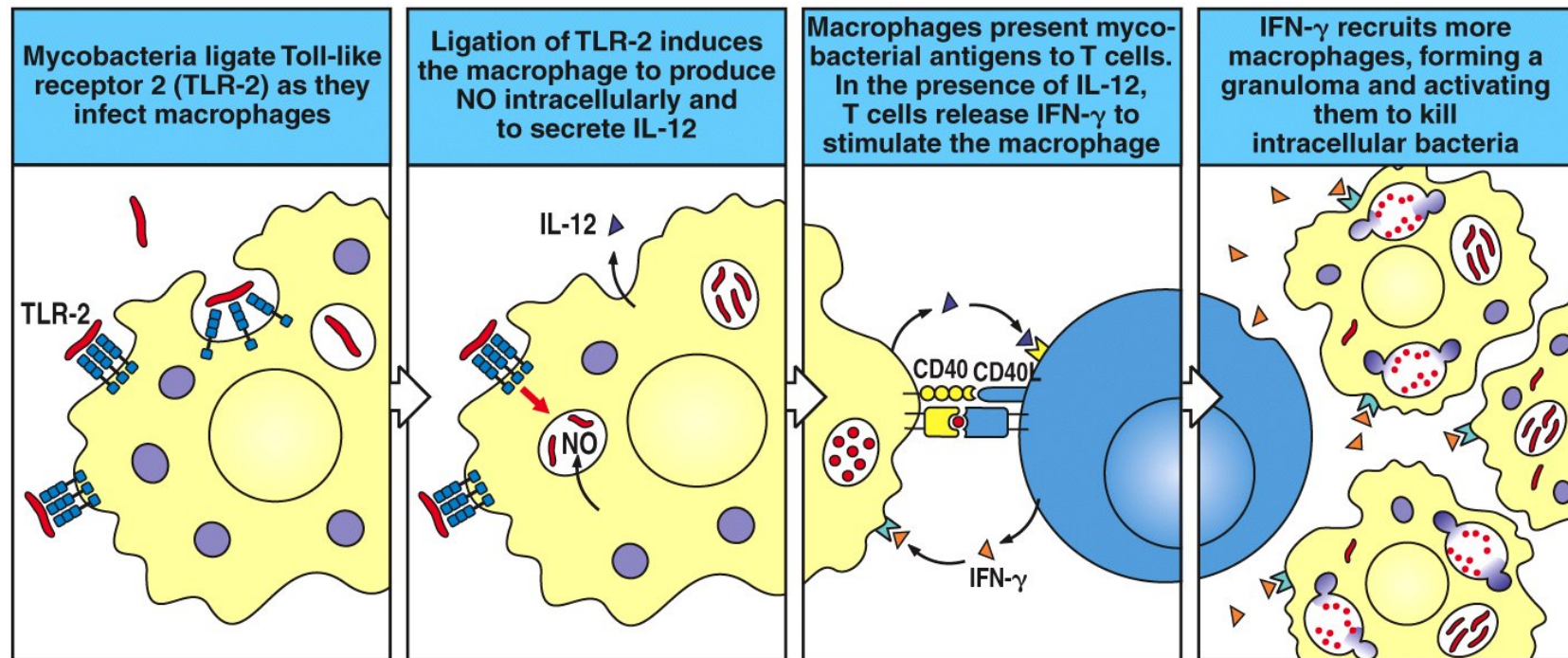
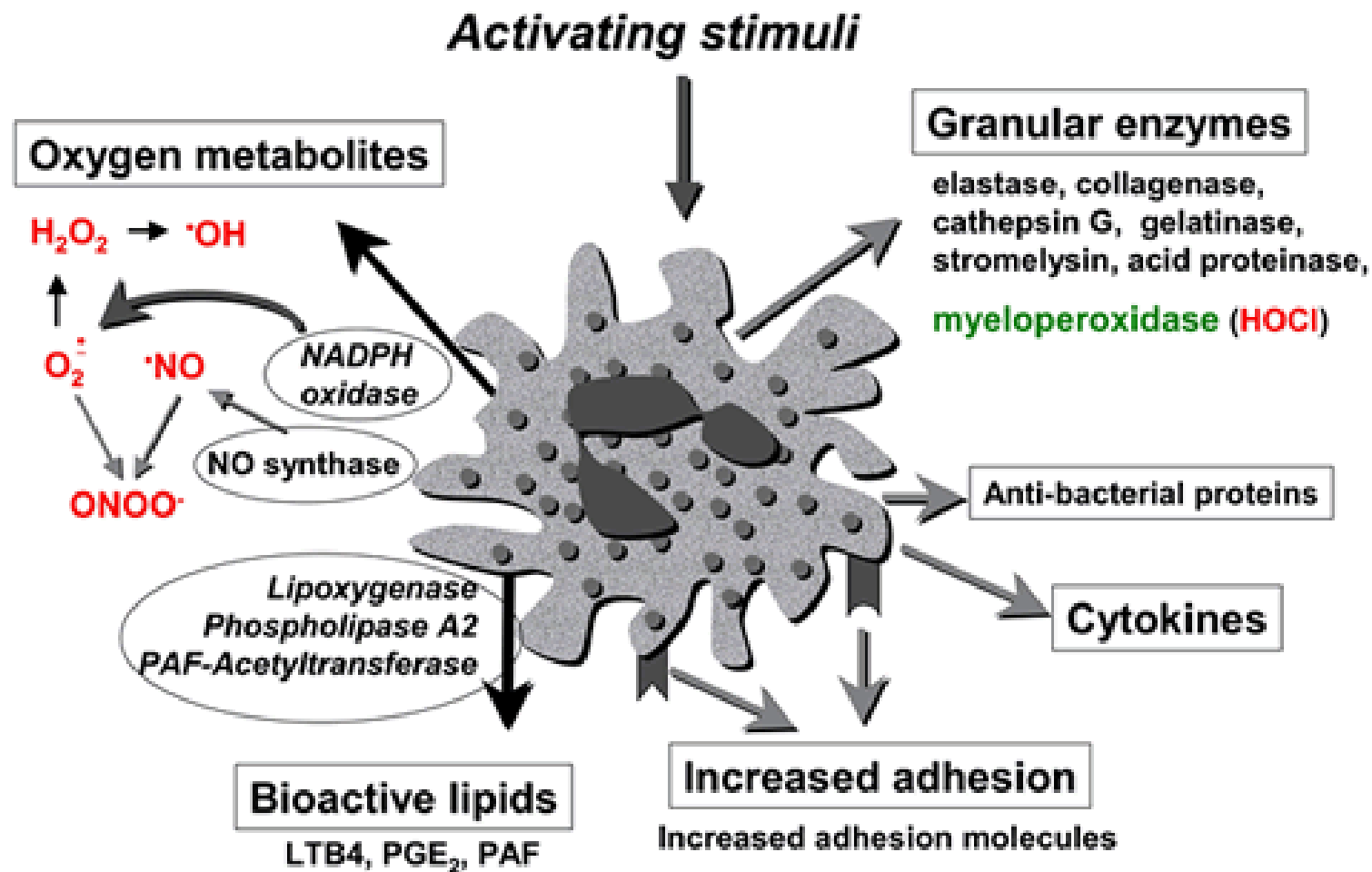


Figure 11-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

1. TLR-2-vermittelte Aufnahme der Mykobakterien
2. NO-vermittelte IL-12 Sekretion
3. Rekrutierung von T_H1 Zellen
4. IFN- γ -induzierte Rekrutierung und Aktivierung

Waffen der angeborenen Immunität – „Chemische Keulen“



Die zwei Säulen der erworbenen Immunabwehr

	Cell-mediated immunity		Humoral immunity
Typical pathogens	Vaccinia virus Influenza virus Rabies virus <i>Listeria</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Clostridium tetani</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Polio virus <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Trichinella spiralis</i>
Location	Cytosol	Macrophage vesicles	Extracellular fluid
Effector T cell	Cytotoxic CD8 T cell	T _H 1 cell	T _H 1 and T _H 2 cells
Antigen recognition	Peptide:MHC class I complex on infected cell	Peptide:MHC class II complex on infected macrophage	Peptide:MHC class II complex on antigen-specific B cell
Effector action	Killing of infected cell	Activation of infected macrophages	Activation of specific B cell to make antibody

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

1. Zell-vermittelte
Immunität

2. Antikörper-vermittelte
Immunität

Lymphatische Organe

Zentrale Lymphorgane:
Thymus, Knochenmark
Differenzierung der Lymphozyten

Periphere Lymphorgane:
Lymphknoten, Milz,
Rachenmandeln, Peyer's patches,
Schleimhaut
Aktivierung der Lymphozyten durch
Antigen

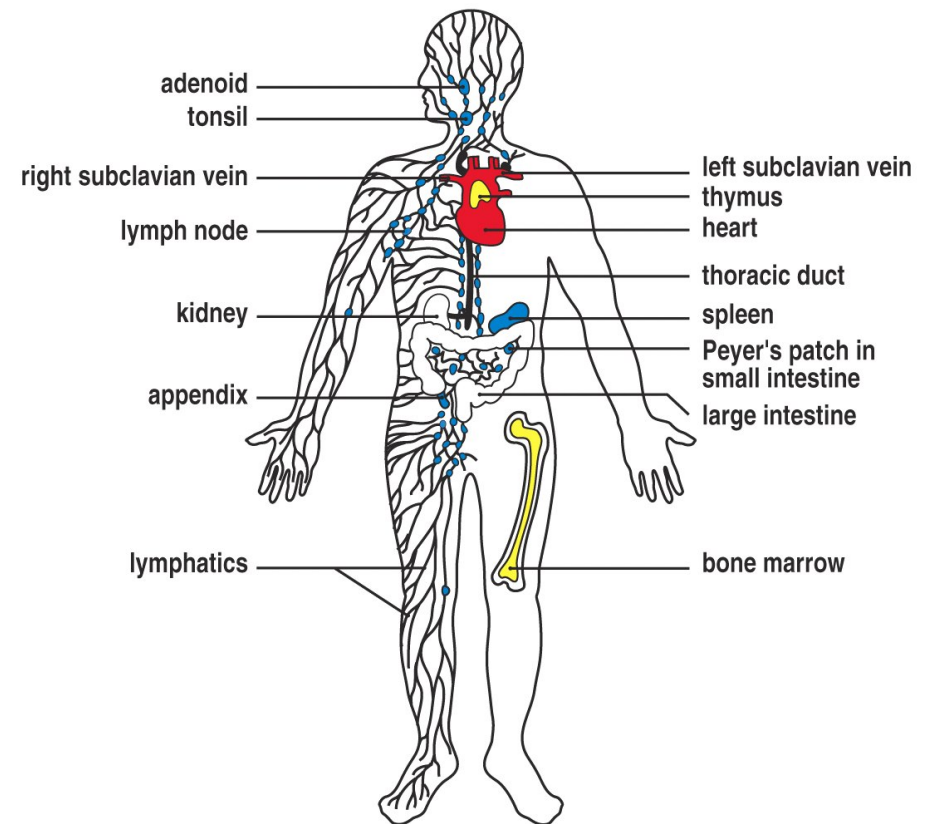
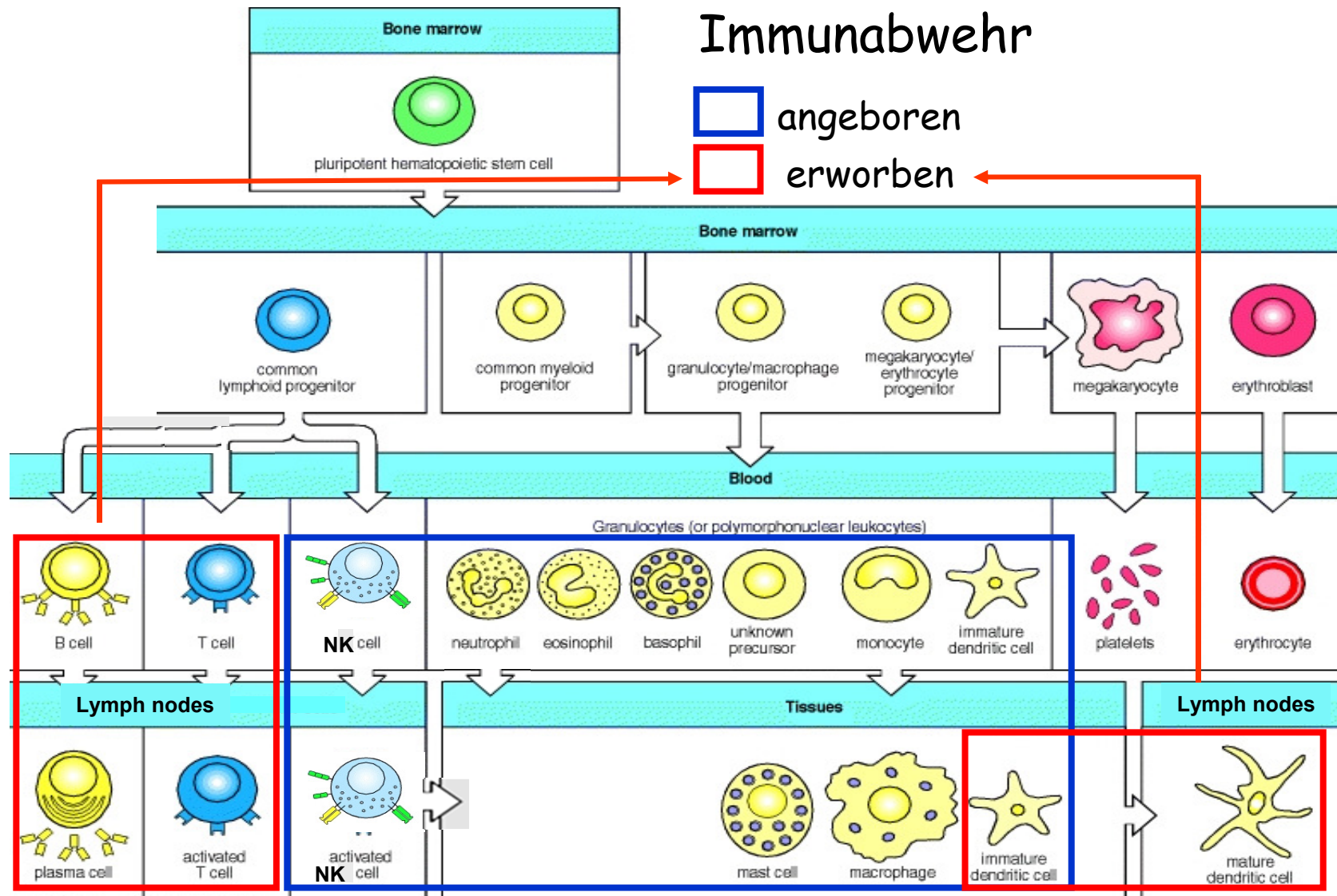


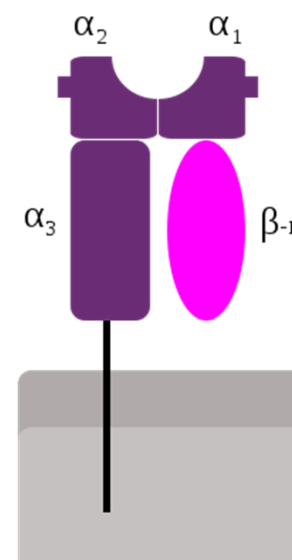
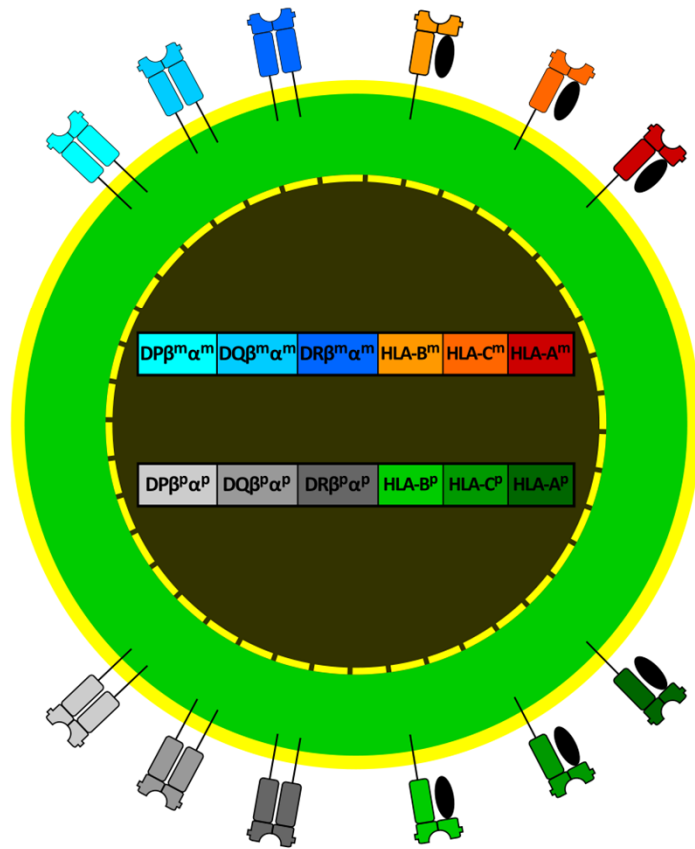
Figure 1-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Zellen der erworbenen Immunabwehr

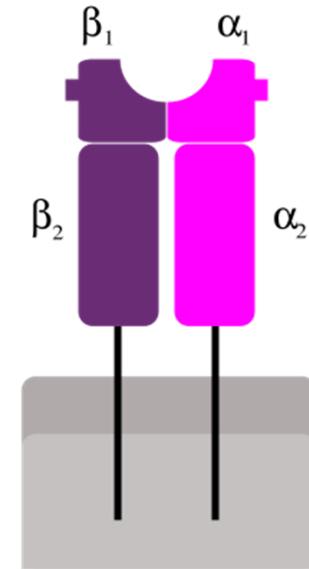


Histokompatibilität

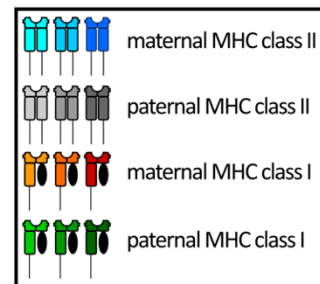
Human leukocyte antigen (HLA).



MHC Klasse I



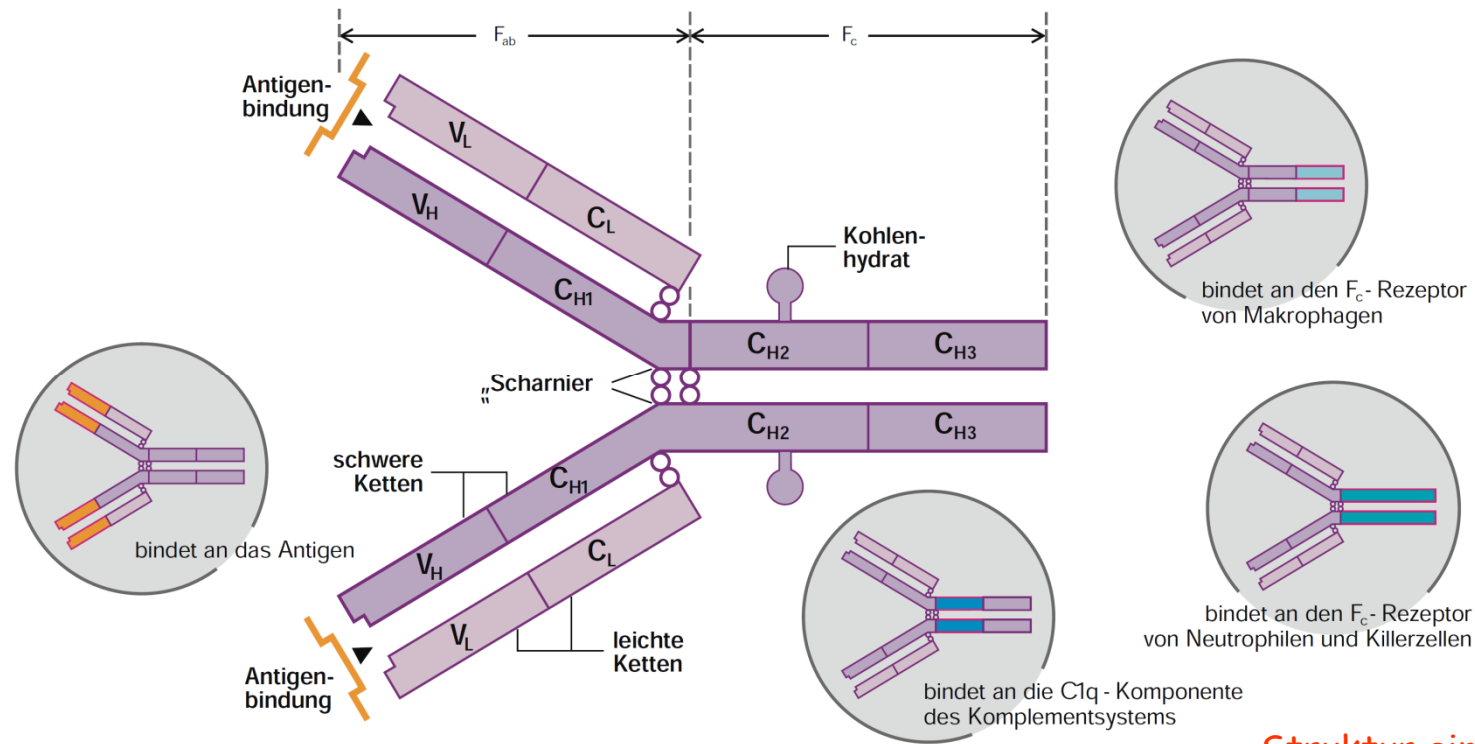
MHC Klasse II



350 Allele für HLA-A
620 Allele für HLA-B
400 Allele für DR
90 Alleles für DQ.

Erkennung von Selbst und Nichtselbst

Antikörpervielfalt



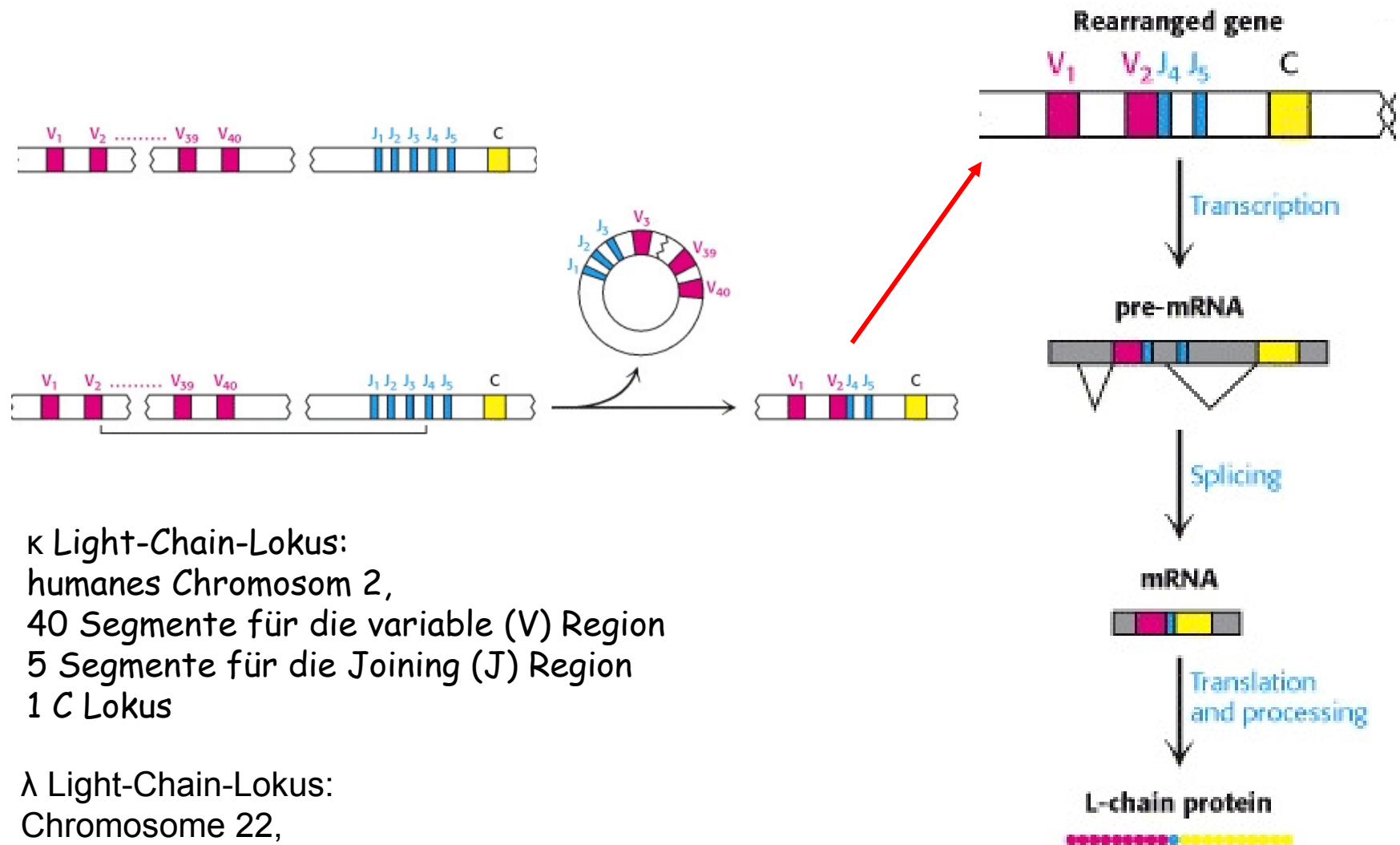
Struktur eines Antikörpers

Antikörper können gegen fast jede beliebige Substanz hergestellt werden.

3 Mechanismen zur Generierung der Vielfalt:

- Kombinatorische Vielfalt (Somatische Rekombination)
- Junktionale Vielfalt (ungenau Verknüpfung)
- Somatische Hypermutation (gesamte variable Region, Affinitätsreifung in Keimzentren)

Antikörpervielfalt- Somatische Rekombination



κ Light-Chain-Lokus:
 humanes Chromosom 2,
 40 Segmente für die variable (V) Region
 5 Segmente für die Joining (J) Region
 1 C Lokus

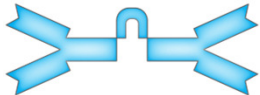
λ Light-Chain-Lokus:
 Chromosome 22,
 30 V Gensegmente, 4 J Segmente und 4 C Segmente

Antikörperklassen

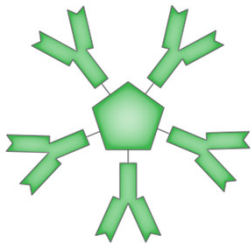
A) 5 Antikörperklassen



Monomer
IgD, IgE, IgG



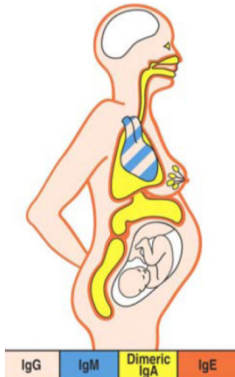
Dimer
IgA



Pentamer
IgM

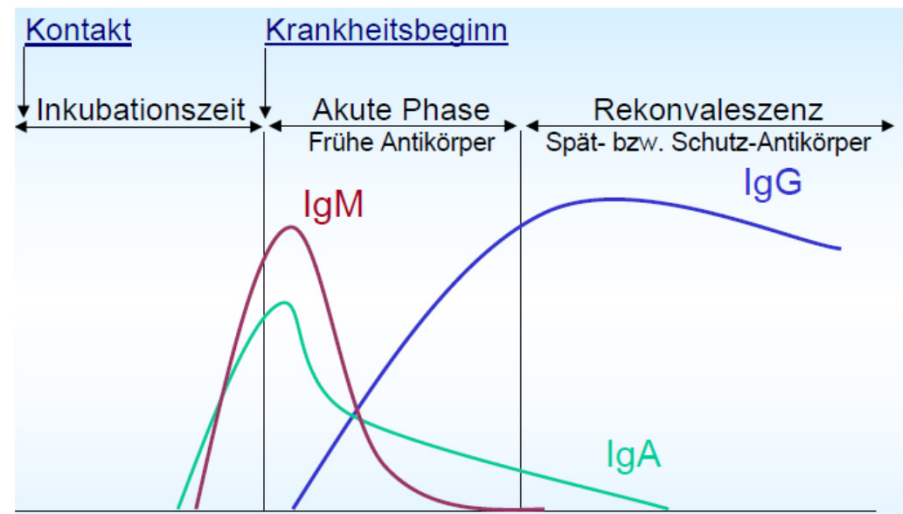
- Spezifische DNA-Sequenzen (switch-Regionen) regulieren die Rekombination
- der Isotyp-Switch findet im Lymphknoten (Keimzentren) statt
- Isotyp-Switch erfordert ein spezifisches Milieu aus Zytokinen, die ihrerseits die Switchfaktoren (Transkriptionsfaktoren) aktivieren

B) Vorkommen im Körper



IgG IgM Dimeric IgA IgE

C) Kinetik nach Infektion



T-Zellrezeptorrepertoire

A) Struktur des T-Zellrezeptors

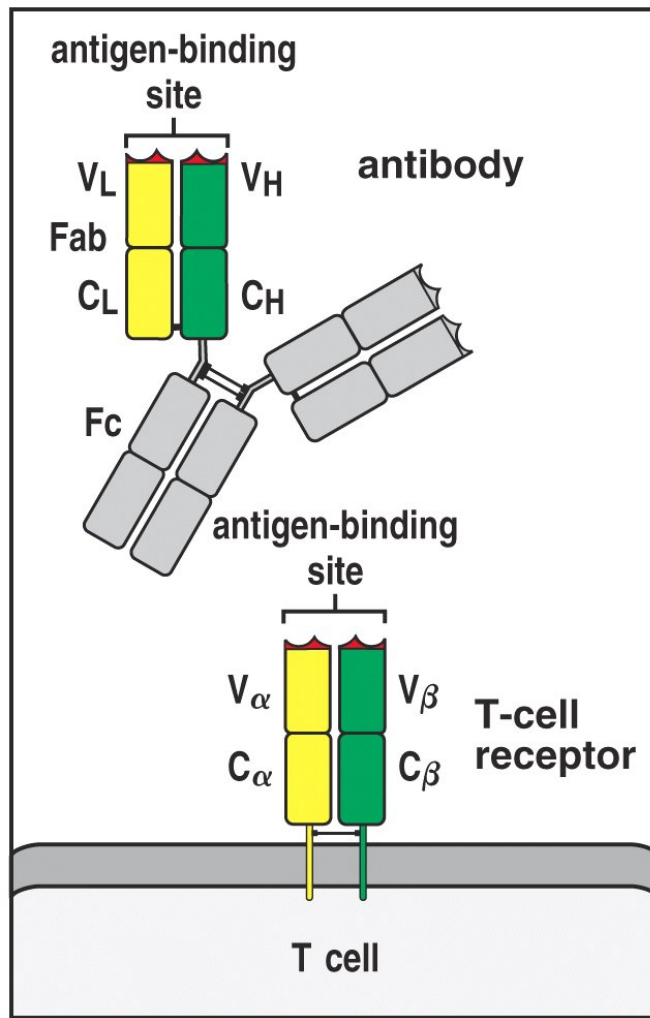
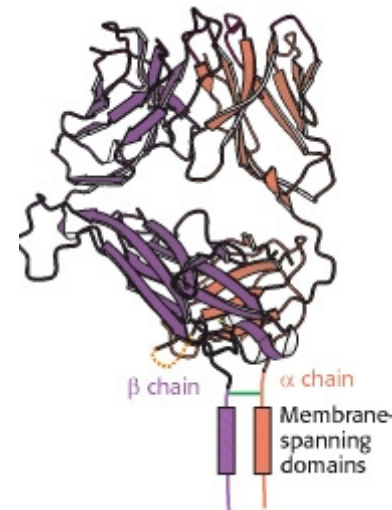


Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

B) Variabilität des T-Zellrezeptors

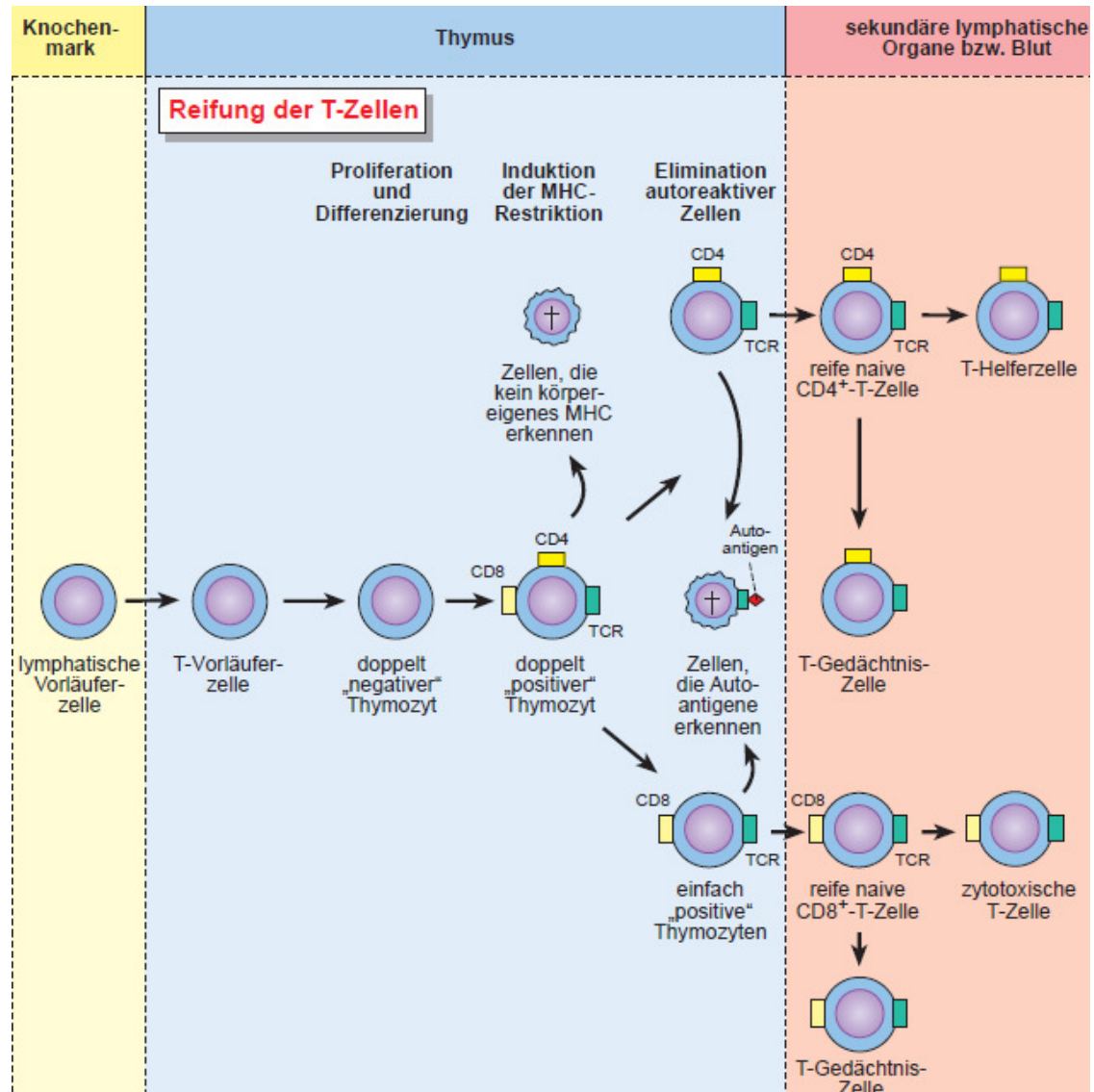


TCR α Kette: VJ Rekombination,
TCR β Kette V(D)J Rekombination

T-Zellreifung

Mobilität der T-Zellen

- Entstehung im Knochenmark
- Reifung (inkl. TCR-Rearrangement) im Thymus
- Aussortierung autoreaktiver T-Zellen im Thymus
- Zusammentreffen mit dem Antigen im Lymphknoten
- Aktivierte T-Zellen proliferieren und wandern zur Stelle der Entzündung



T-Zellaktivierung

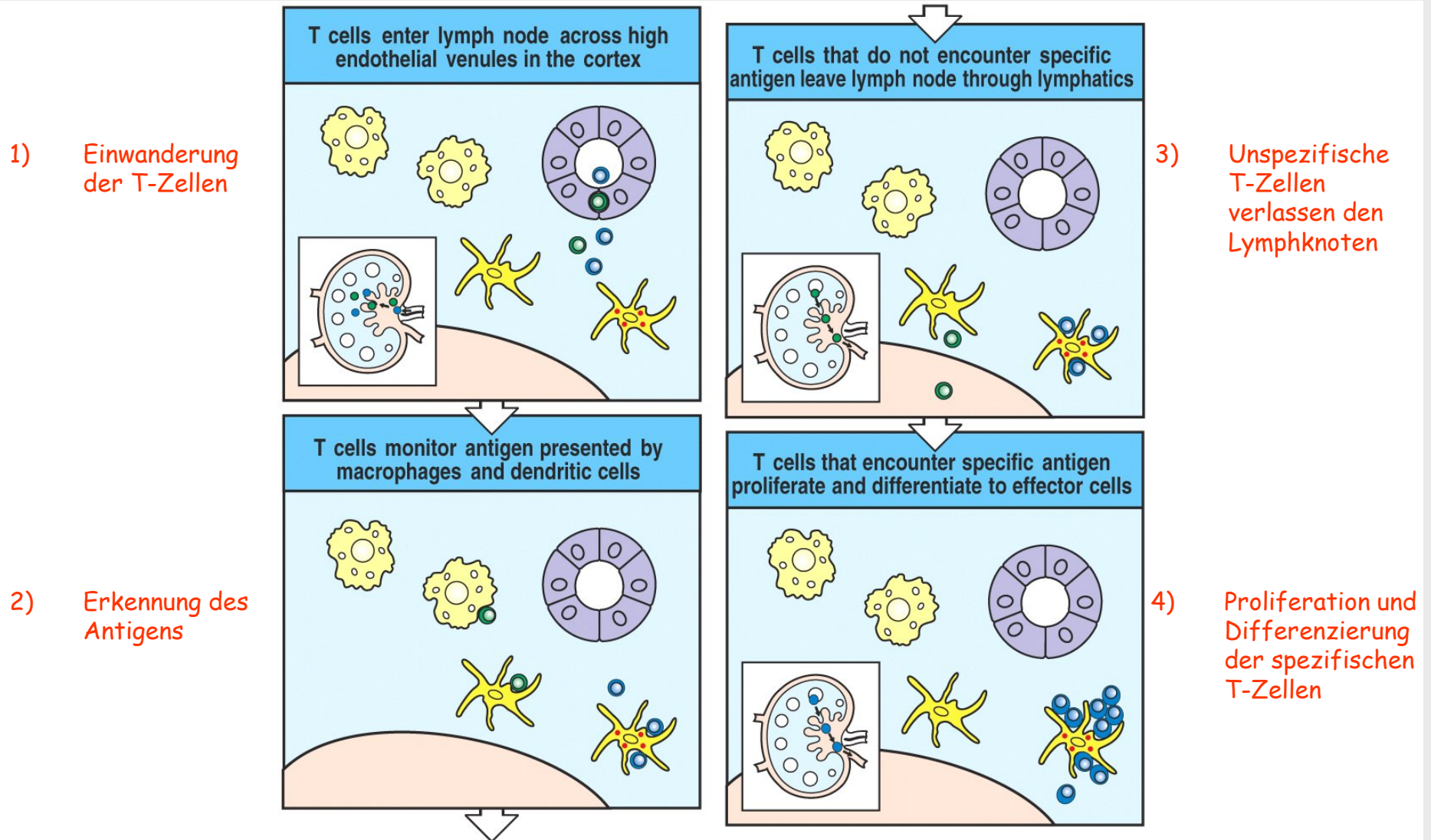


Figure 8-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Wechselwirkung mit Antigen-präsentierender Zelle

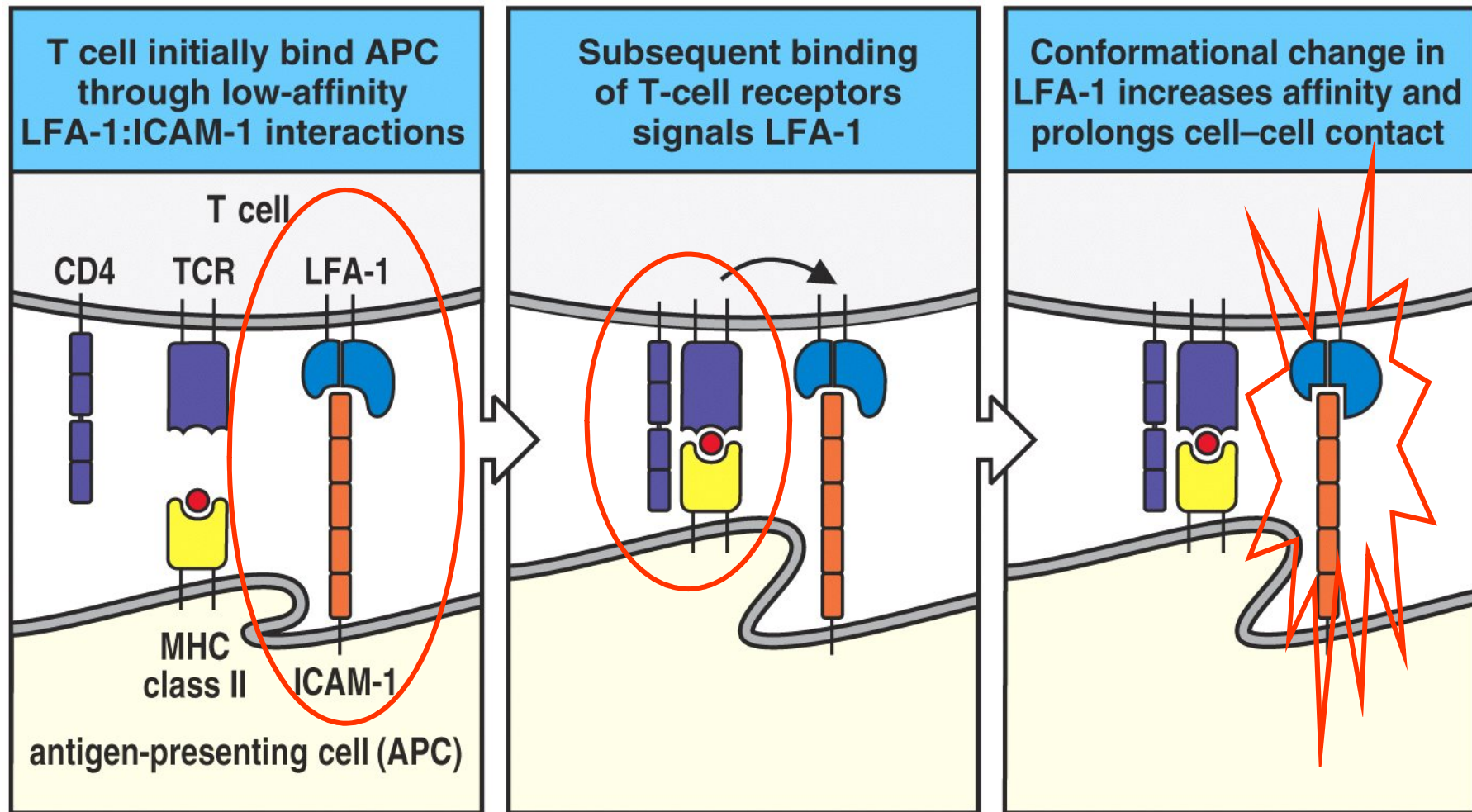


Figure 8-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

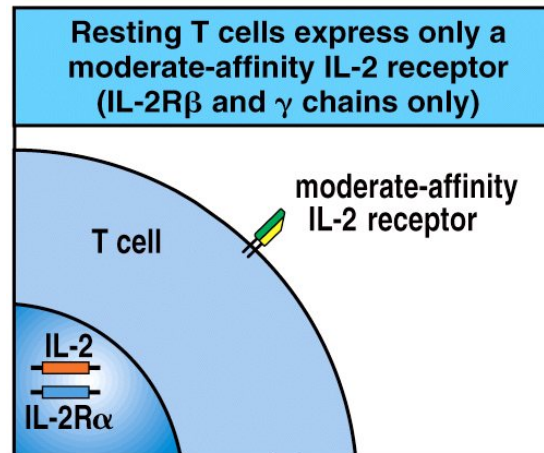
1) Erster Kontakt
Adhäsionsmoleküle

2) Spezifische Bindung des
Antigens an T Zellrezeptor

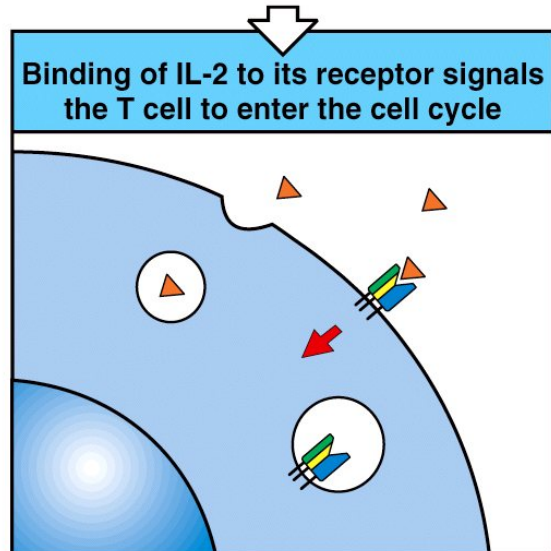
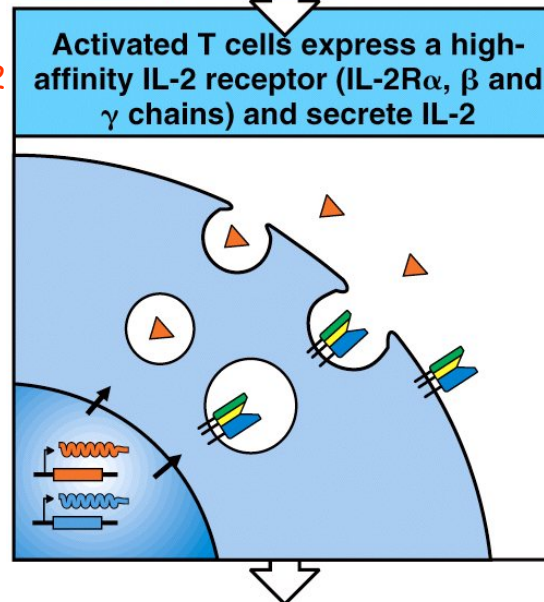
3) Bindung wird verstärkt

Klonale Expansion nach T-Zellaktivierung

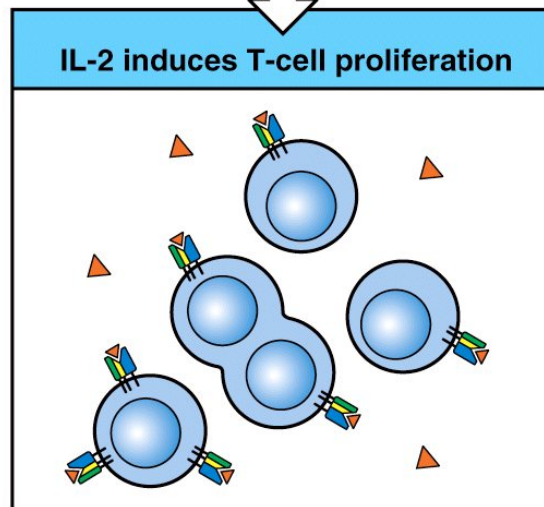
1) Moderat affiner IL-2 Rezeptor



2) Expression eines hoch affinen IL-2 Rezeptors und Sekretion von IL-2



3) IL-2 lockert Zellzyklus-Bremse



4) Proliferation der T-Zellen

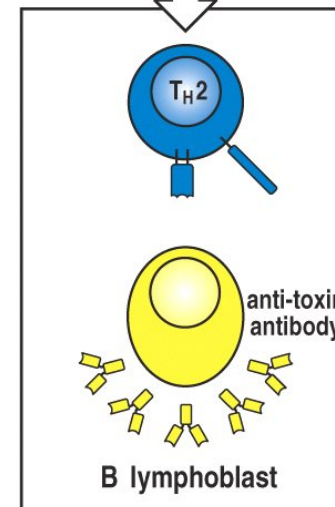
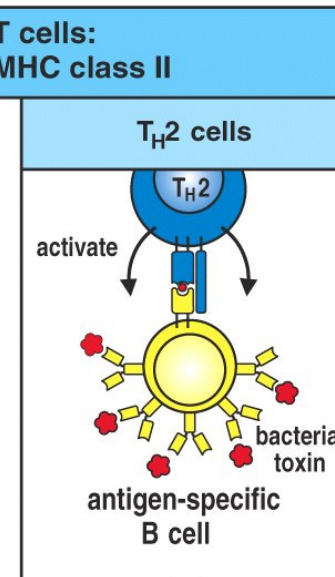
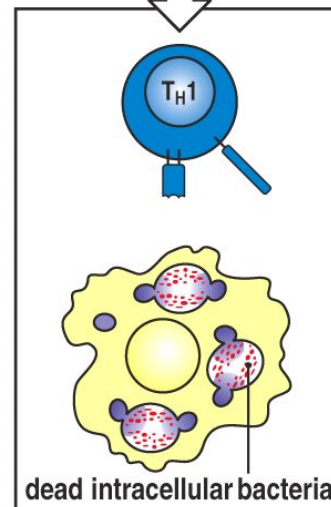
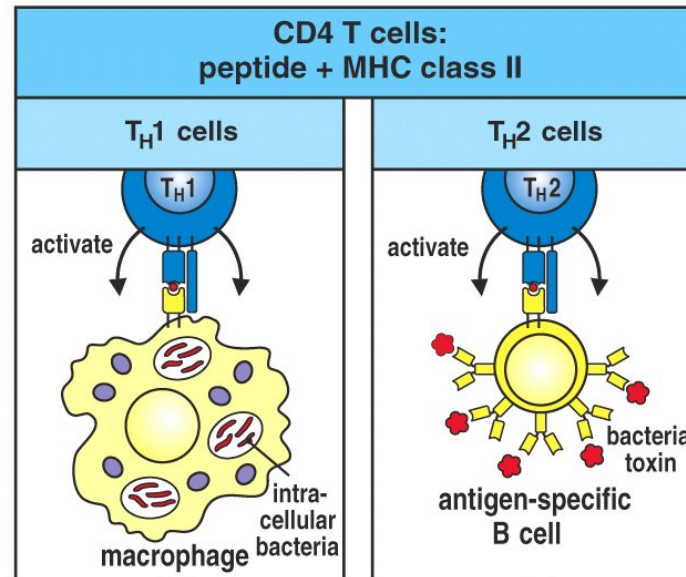
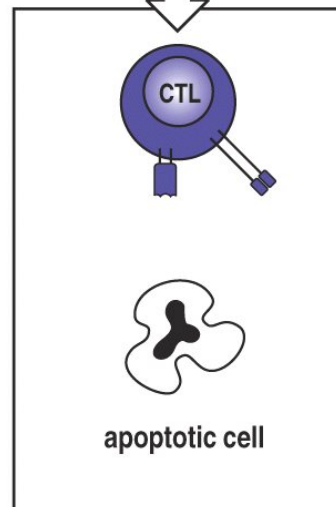
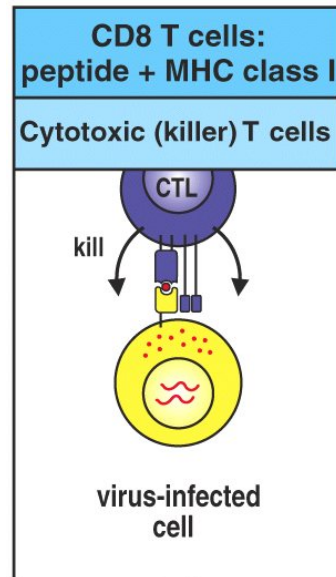
Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Drei Klassen von Effektor T-Zellen

1) CD8⁺ Zytotoxische T-Zellen

Benötigen MHC-Klasse I und Antigen

Abtöten Virus-infizierter Körperzellen



2) CD4⁺ T-Helfer-Zellen vom Typ 1 (T_H1)

Benötigen MHC-Klasse II und Antigen

Aktivieren Makrophagen

Zerstören dadurch intrazelluläre Bakterien

3) CD4⁺ T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (T_H2)

Benötigen MHC-Klasse II und Antigen

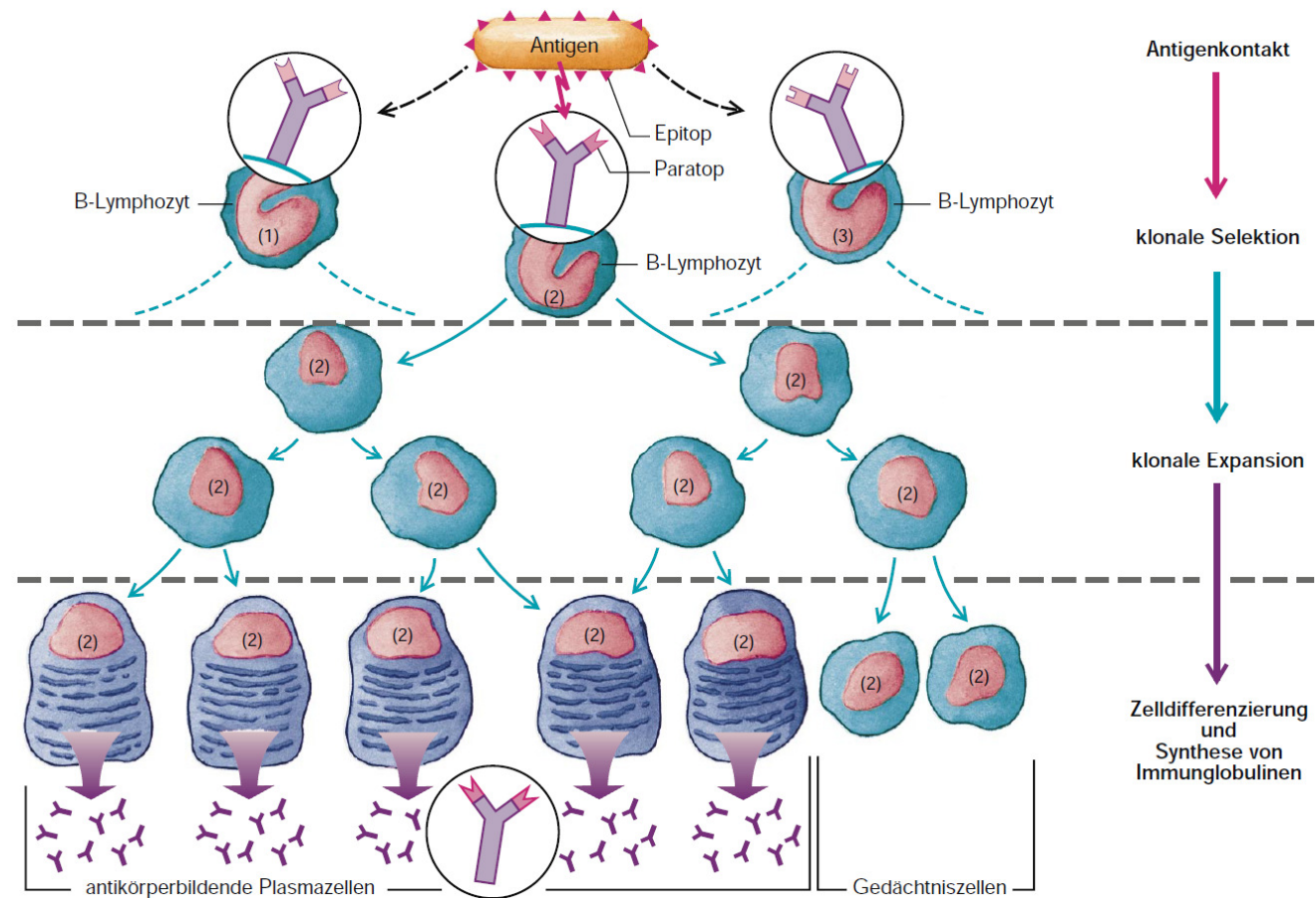
Aktivieren B-Zellen

Induzieren die Teilung und Reifung der Antikörper-bildenden Plasmazellen

Figure 8-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

B-Zellaktivierung

- Selbst-tolerante, naïve B-Zellen wandern aus dem Knochenmark aus
- Naïve B-Zellen zirkulieren durch das Blut in die sekundären lymphatischen Organe
- Treffen die B-Zellen in den sek. Lymphorganen auf ihr passendes Antigen, werden sie aktiviert.
- Ohne Antigenkontakt zirkulieren sie wieder zurück mit der Lymphe in die Blutbahn
- Lebensdauer einer nicht-aktivierten B-Zelle: ca. 3 Tage



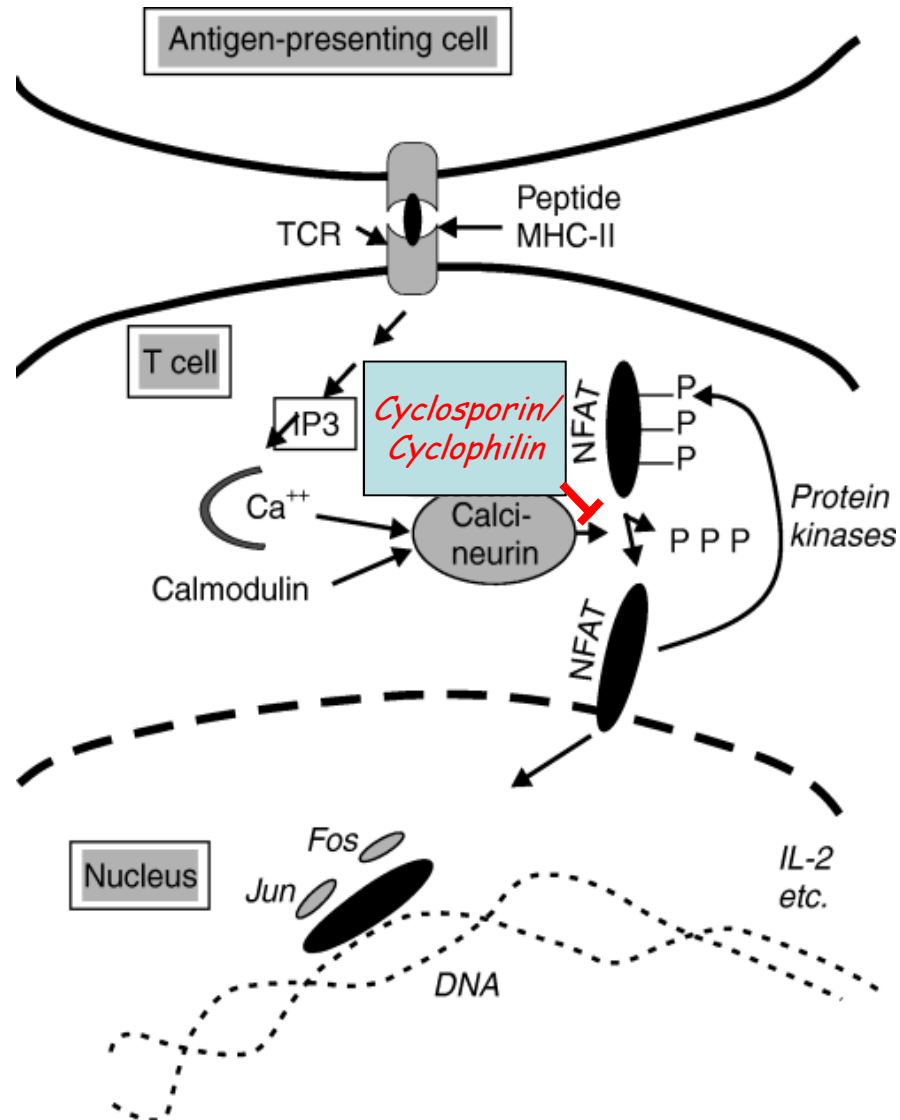
Transplantatabstoßung

Typ der Abstoßung	Benötigte Zeit	Ursache
Hyperakut	Minuten - Stunden	„natürliche“ Anti-Spender-AK und Komplement
Akut	Tage - Wochen	Primäre Aktivierung von T-Zellen; IgG-AK
Chronisch	Wochen - Jahre	Aktivierte Makrophagen, Fibrosierungsprozesse, AK oder langsame zelluläre Reaktionen gegen Blutgefäße

- **geeignete Spender (Blutgruppe)**
- **Immunsuppression**



Immunsuppression bei Transplantation



TCR = T Zellrezeptor

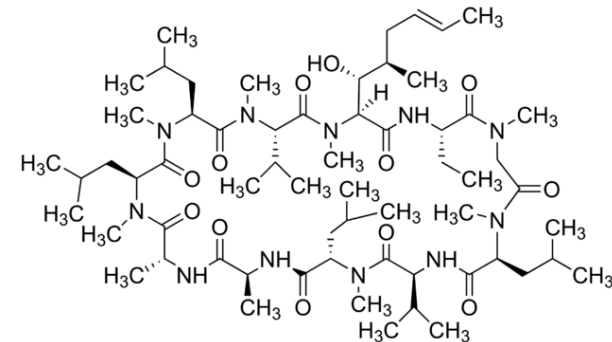
IP3 = Inositoltrisphosphat

Calcineurin = spez. Phosphatase

NFAT = Nuclear factor of activated T cells

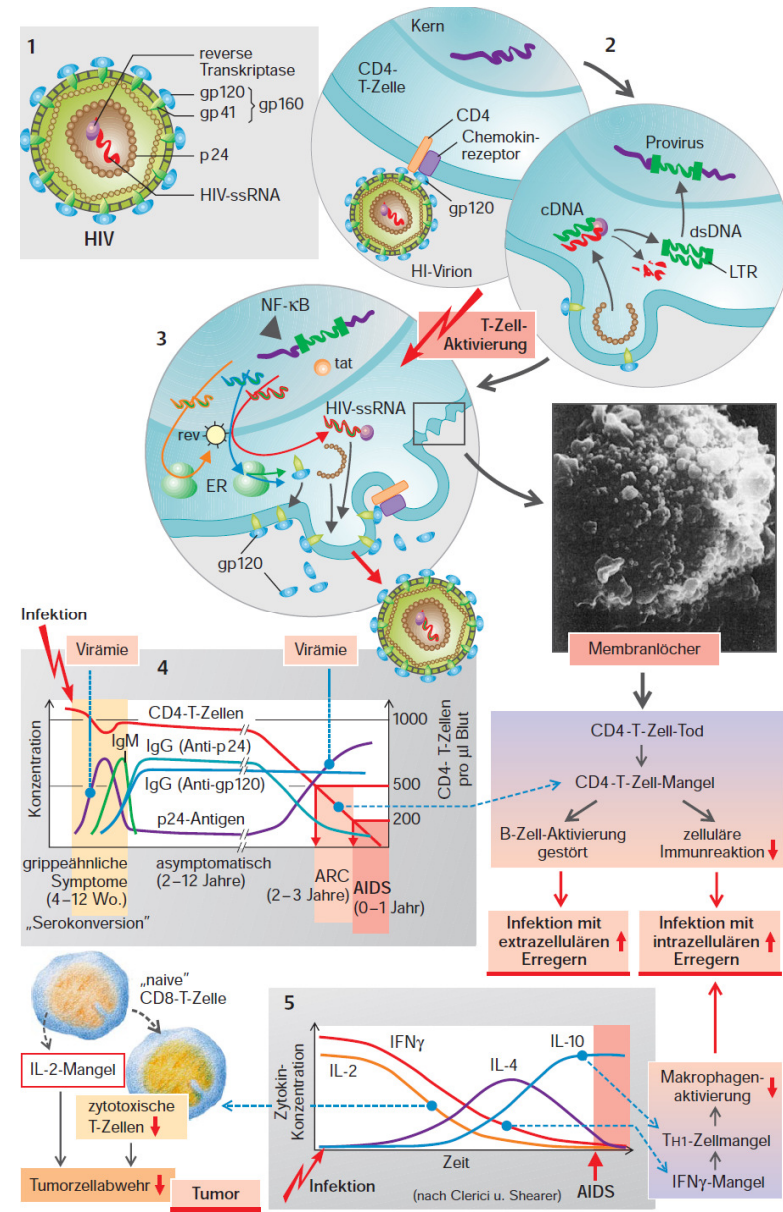
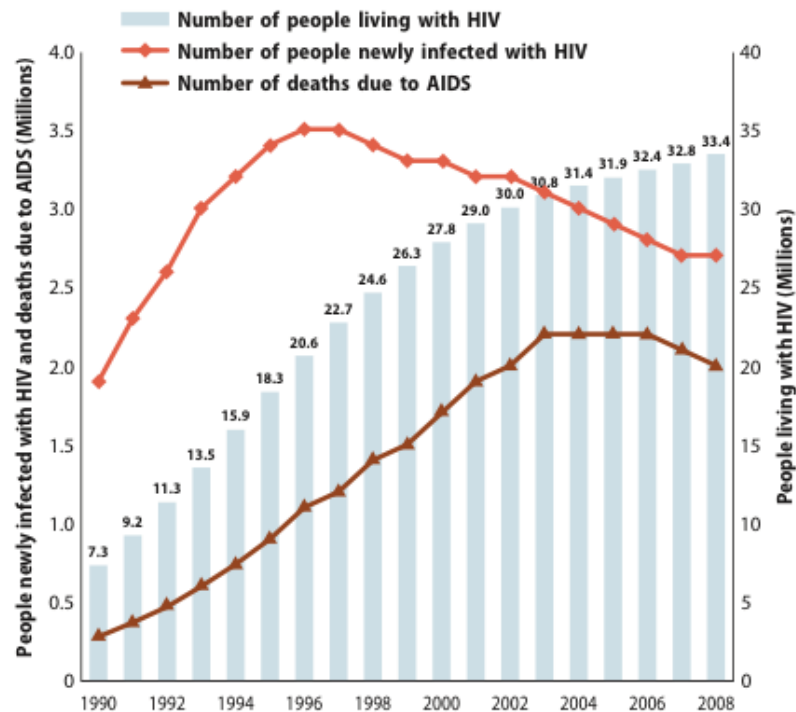
Jun und Fos = Transkriptionsfaktor AP-1

Immunsuppressivum: Cyclosporin A
(Pilzmetabolit)



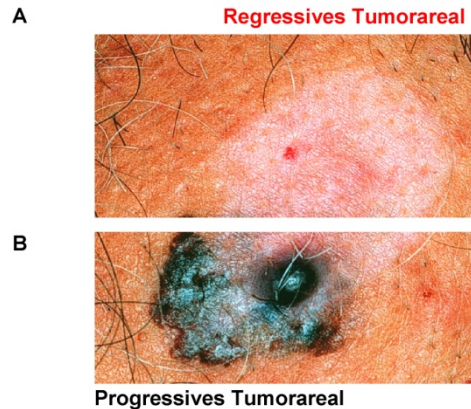
Immundefizienz

- angeborene Immundefekte
selten
bisher etwa 80 bekannte
primäre Immundefizienz-Syndrome
- erworbene Immundefekte (AIDS)

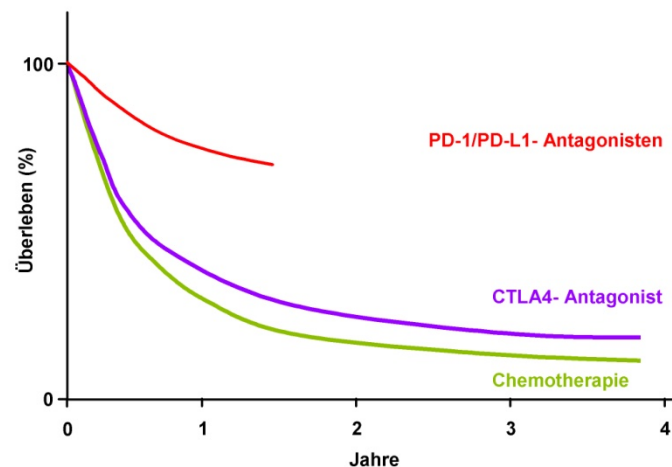


Immuntherapie von Tumoren

A) Metastasierender schwarzer Hautkrebs (Melanom)



B) Immun-Checkpoint-Inhibitoren stellen die erste effektive, lebensverlängernde Immuntherapie dar



C) Fünf Mechanismen der Immunkontrolle von Tumoren

