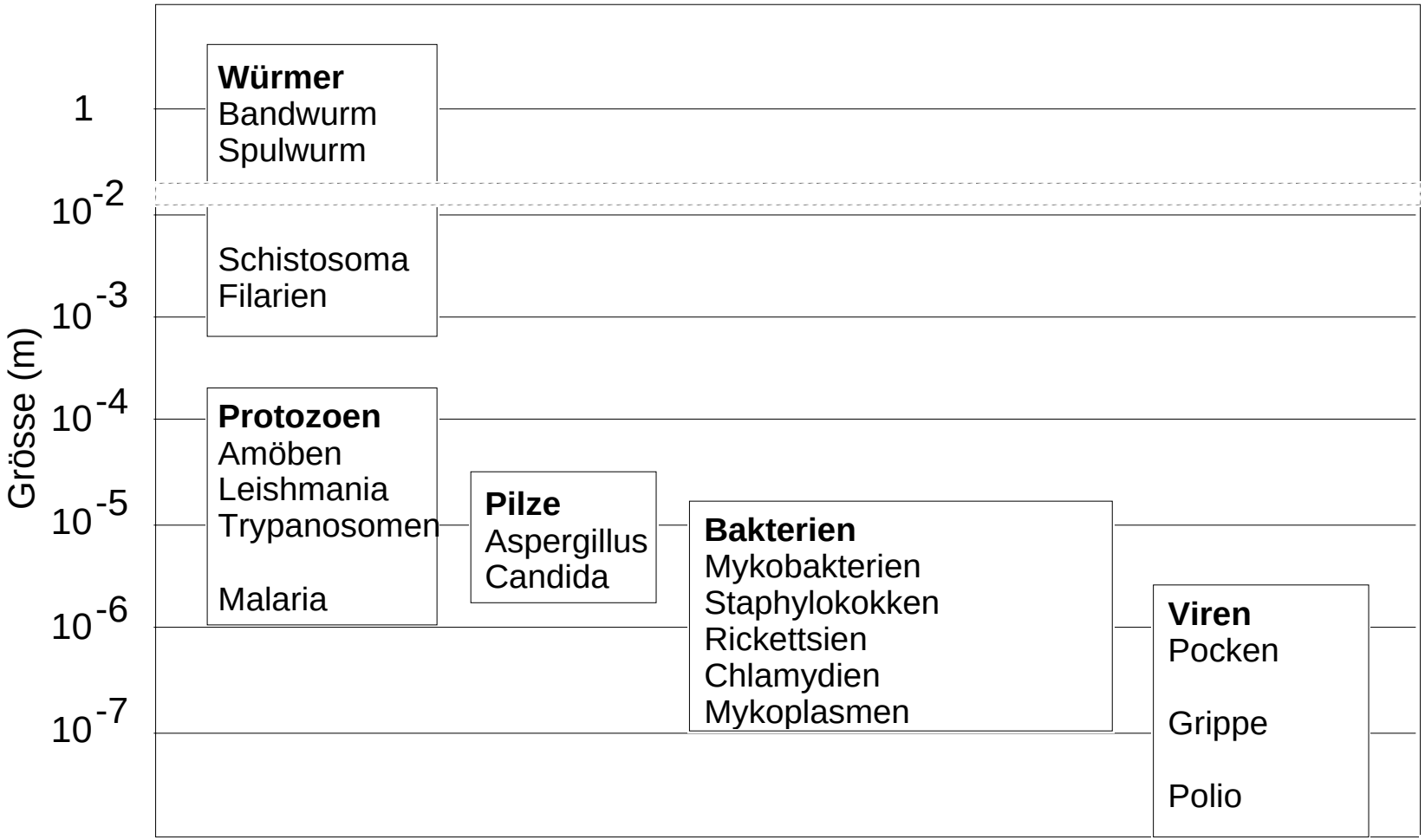
Immunologie

- **Immunologie** ist die Wissenschaft von den biologischen und biochemischen Grundlagen der Abwehrmechanismen, die den menschlichen Körper beim Kontakt mit Krankheitserregern und Toxinen schützen.

- Diese Abwehrmechanismen repräsentieren das **Immunsystem** welches **Immunität**, d.h. u.U. lebenslangen Schutz verleihen kann.

Die Palette der Infektionserreger, die das Immunsystem herausfordern



Die Aufgaben des Immunsystems

1) Erkennen und Inaktivieren von in den Organismus eingedrungenen Krankheitserregern (Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen und Würmer) oder deren Toxine.

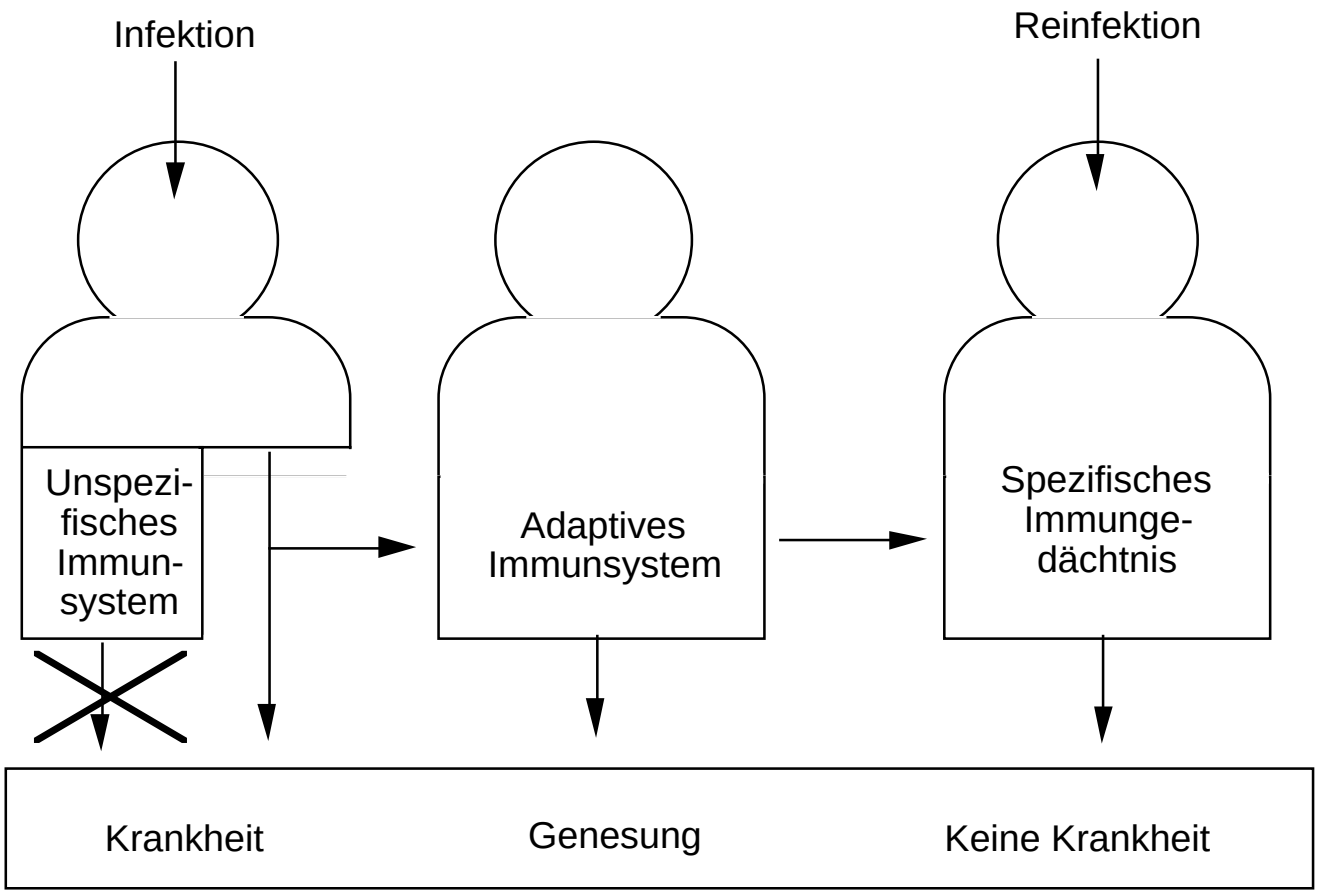
2) Erkennen und Abtöten virusinfizierter Körperzellen.

3) Erkennen und Abtöten von Krebszellen.

Unspezifisches und spezifisches Immunsystem

	Unspezifisches Immunsystem	Spezifisches, Adaptives Immunsystem
Wiederholte Infektion	Die Anfälligkeit nimmt nicht ab bei wiederholter Infektion	Die Anfälligkeit nimmt ab bei wiederholter Infektion
Lösliche (humorale) Faktoren	Komplement, Lysozym, Interferon	Antikörper (Immunglobuline, durch B-Lymphozyten ausgeschüttet)
Zellvermittelte (zelluläre) Abwehr	Phagozyten, Natürliche Killerzellen	T-Lymphozyten Helferzellen Zytotoxische Zellen

Werde ich bei einer Infektion krank oder nicht?

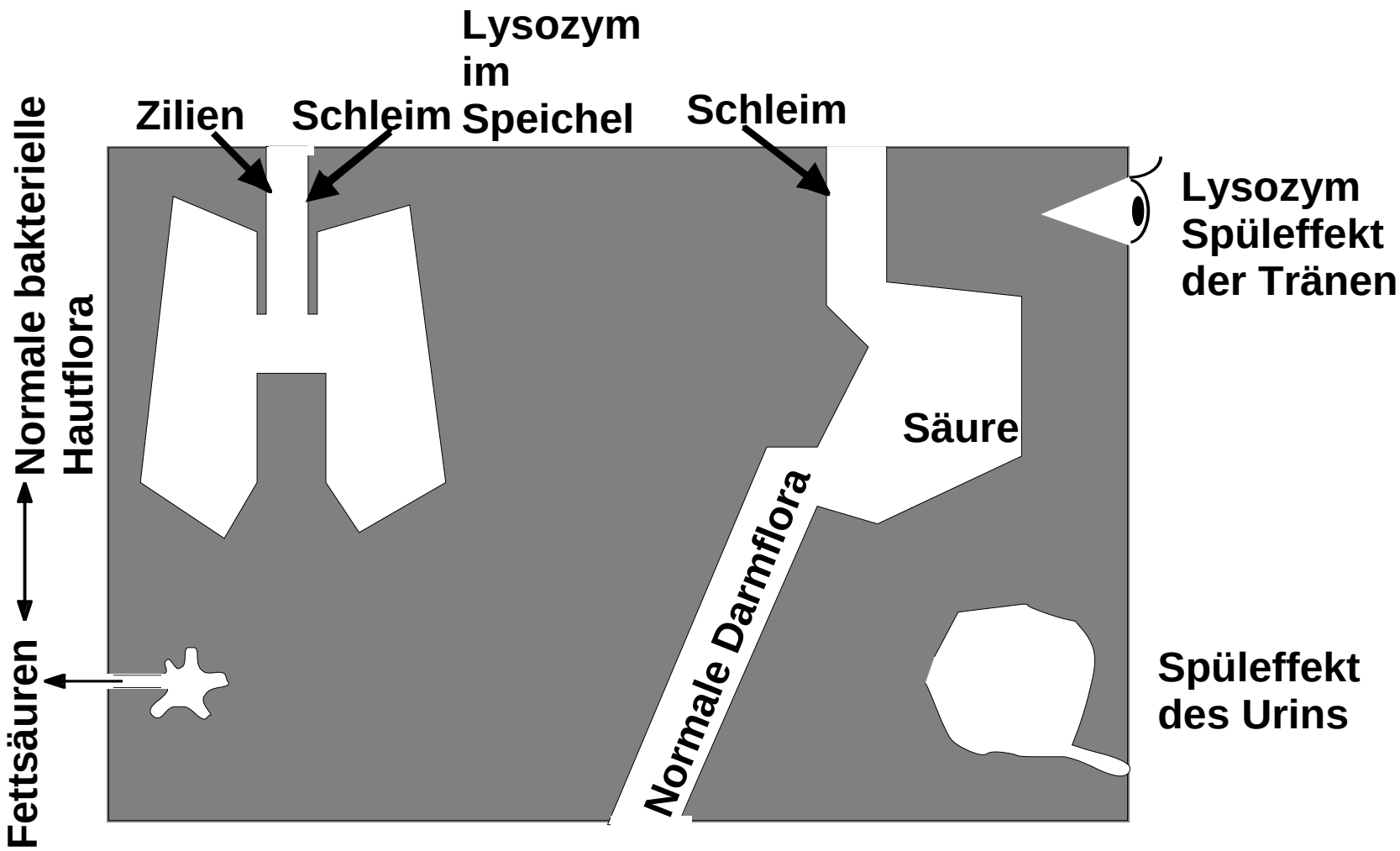


Wenn wir einem Krankheitserreger begegnen, kann er aufgehalten werden durch:

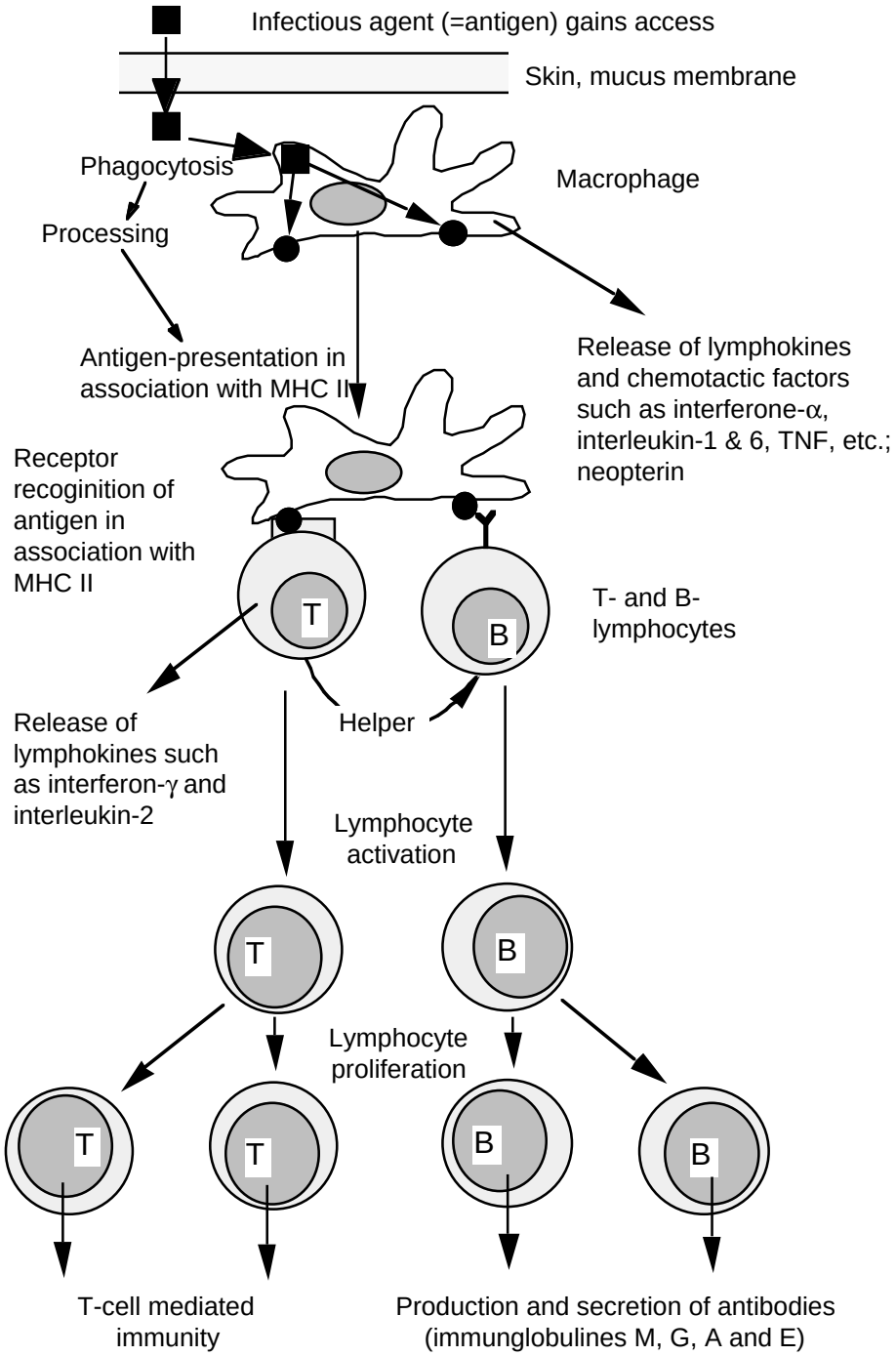
- Körperoberfläche
- Unspezifisches Immunsystem

Falls diese Abwehrlinien durchbrochen werden, wird man normalerweise krank. Als nächstes tritt das adaptive Immunsystem in Aktion. Nach der Genesung auf diese Art ist man in der Regel für sehr lange Zeit gegen eine erneute Inefktion mit demselben Erreger immun (Masern Windpocken, Mumps etc.). Eine Impfung funktioniert nach dem gleichen Prinzip.

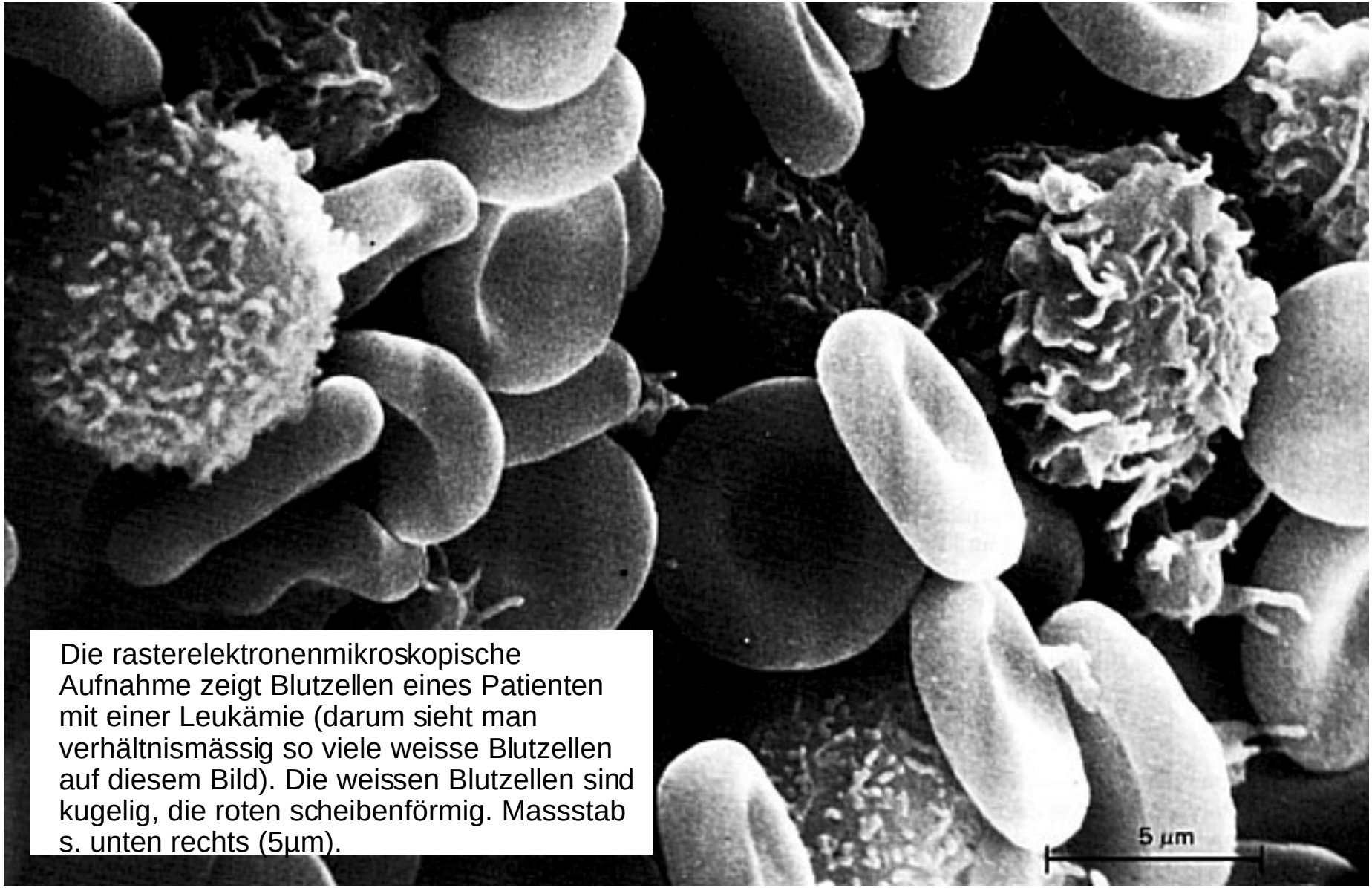
Die erste Barriere: Die Körperoberfläche



Übersicht über die wichtigsten Immunreaktionen

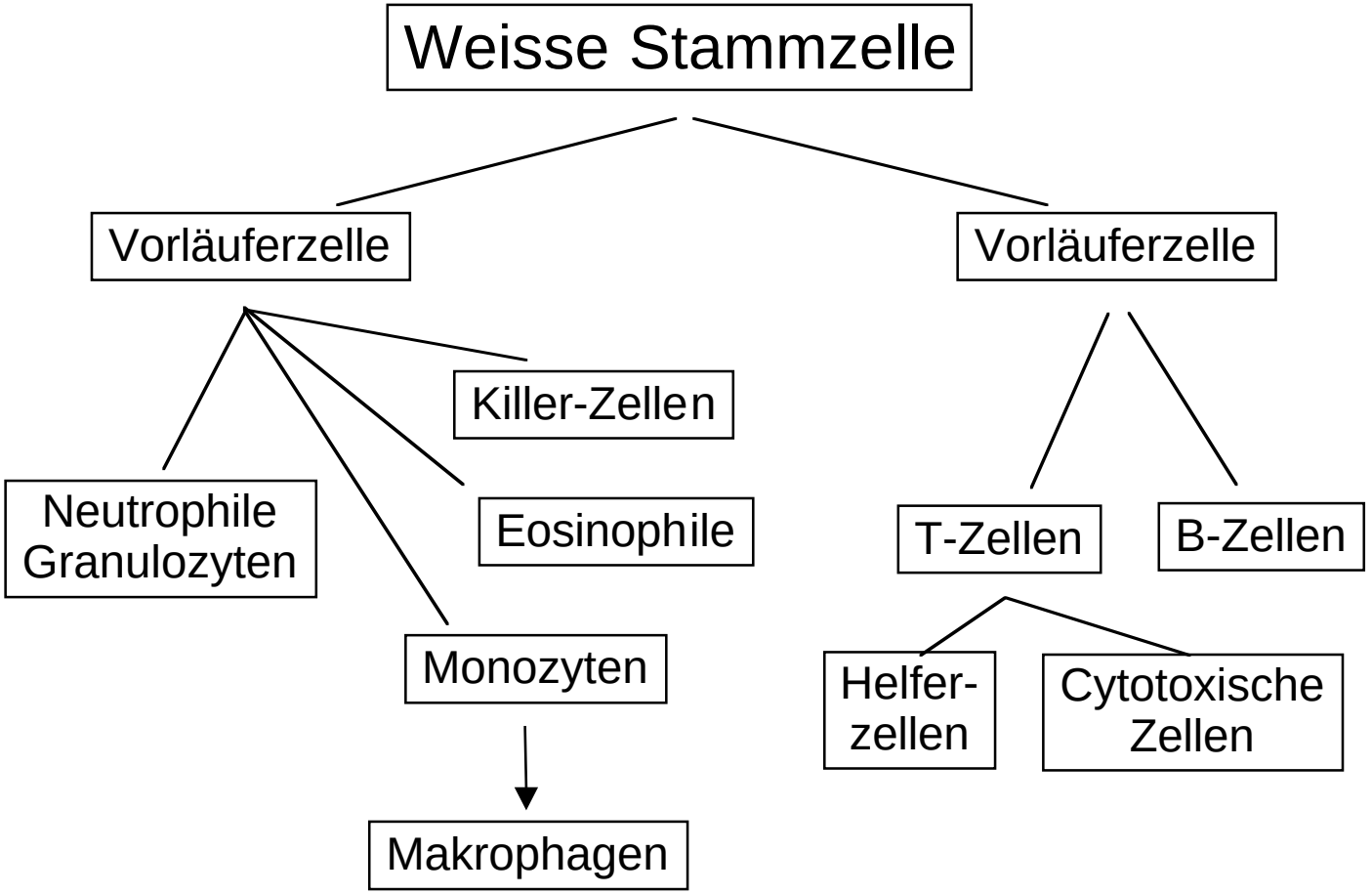


Blutzellen: Rote und weisse Blutkörperchen

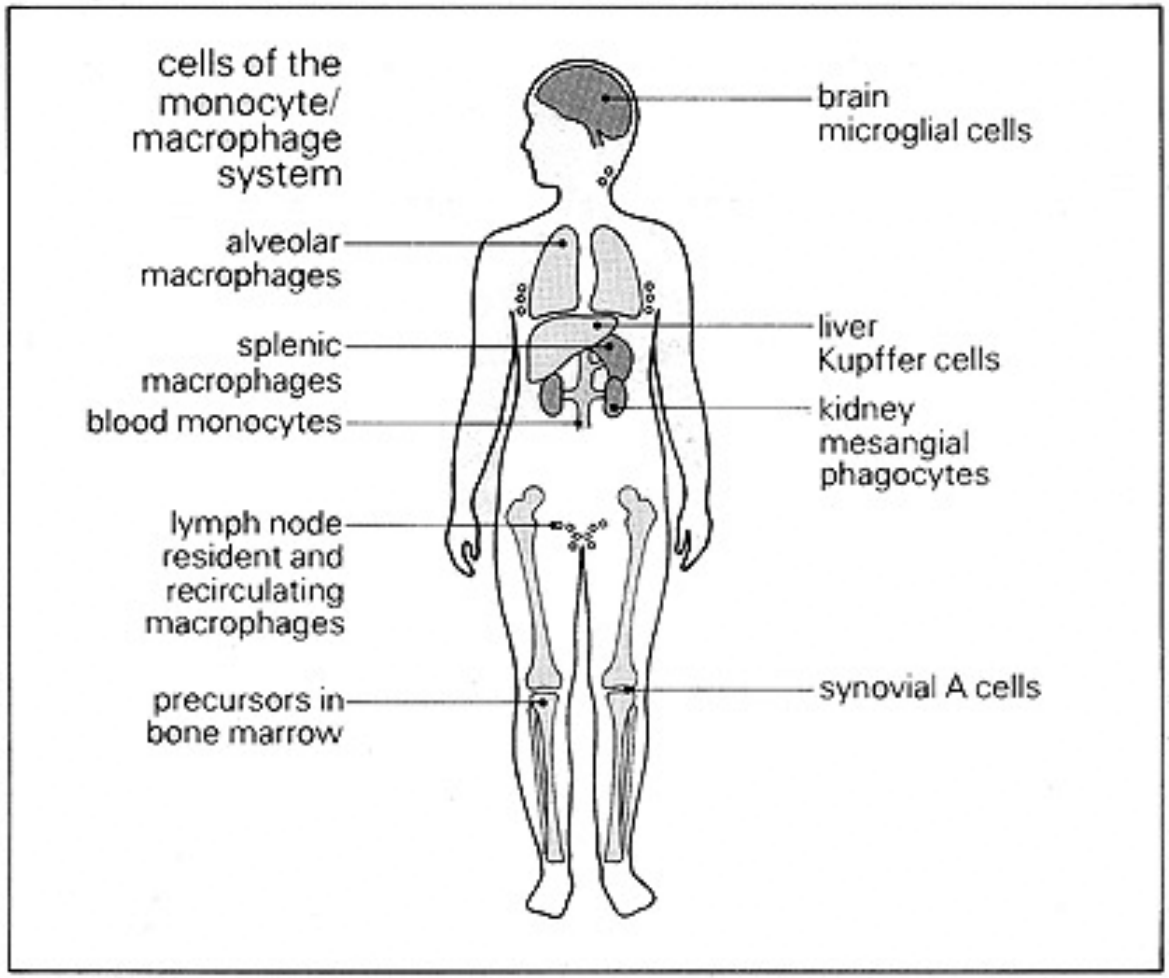


Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme zeigt Blutzellen eines Patienten mit einer Leukämie (darum sieht man verhältnismässig so viele weisse Blutzellen auf diesem Bild). Die weissen Blutzellen sind kugelig, die roten scheibenförmig. Massstab s. unten rechts (5µm).

Nomenklatur der „weissen“ Blutkörperchen



Makrophagen/Phagozyten



Phagozyten kommen im Blut und im retikuloendothelialen System vor, d.h. in sehr vielen Organen:

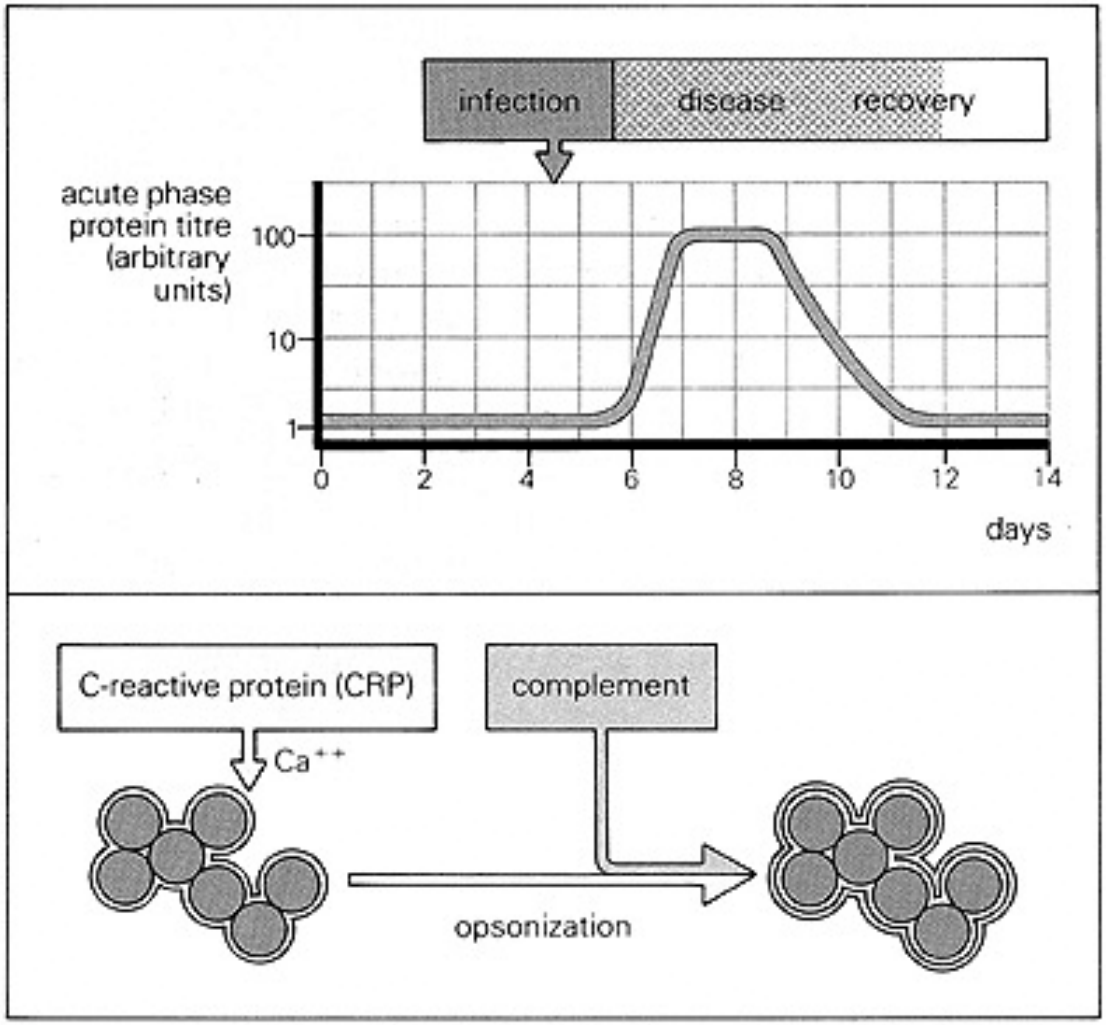
(im Bild auf der linken Seite)

- Alveolen der Lungen
- Milz-Makrophagen
- Monozyten im Blut
- Lymphknoten
- Vorläuferzellen im Knochenmark

(im Bild auf der rechten Seite)

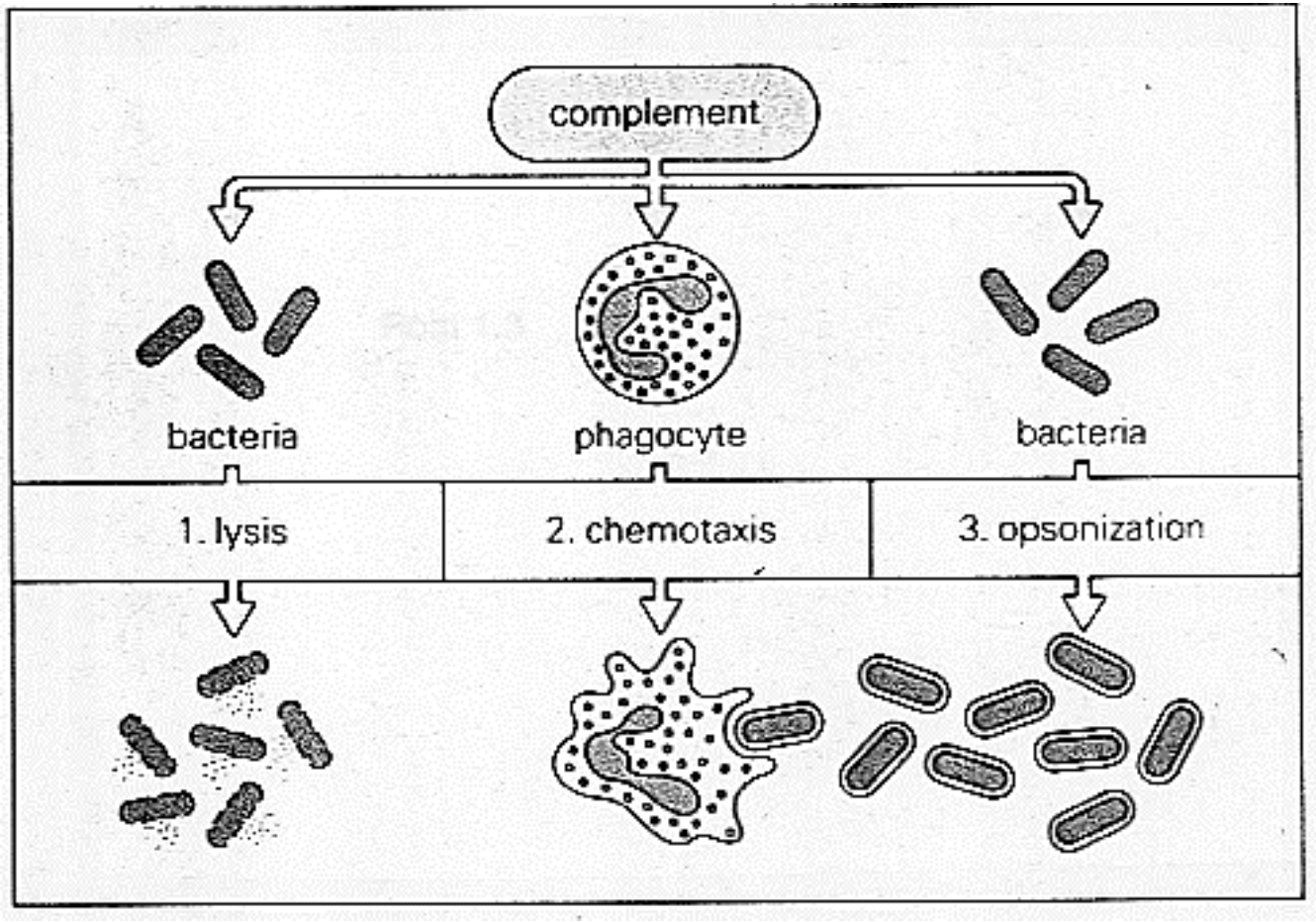
- Hirn: Mikro-Gliazellen
- Leber: Kupffer-Zellen
- Niere: Mesengiale Phagozyten
- Gelenk: Synoviale A-Zellen
- Mensch: Pro Tag Neubildung von 100 g Granulozyten (ca. 10^{11} Zellen)

Entzündung: „Akute Phase“



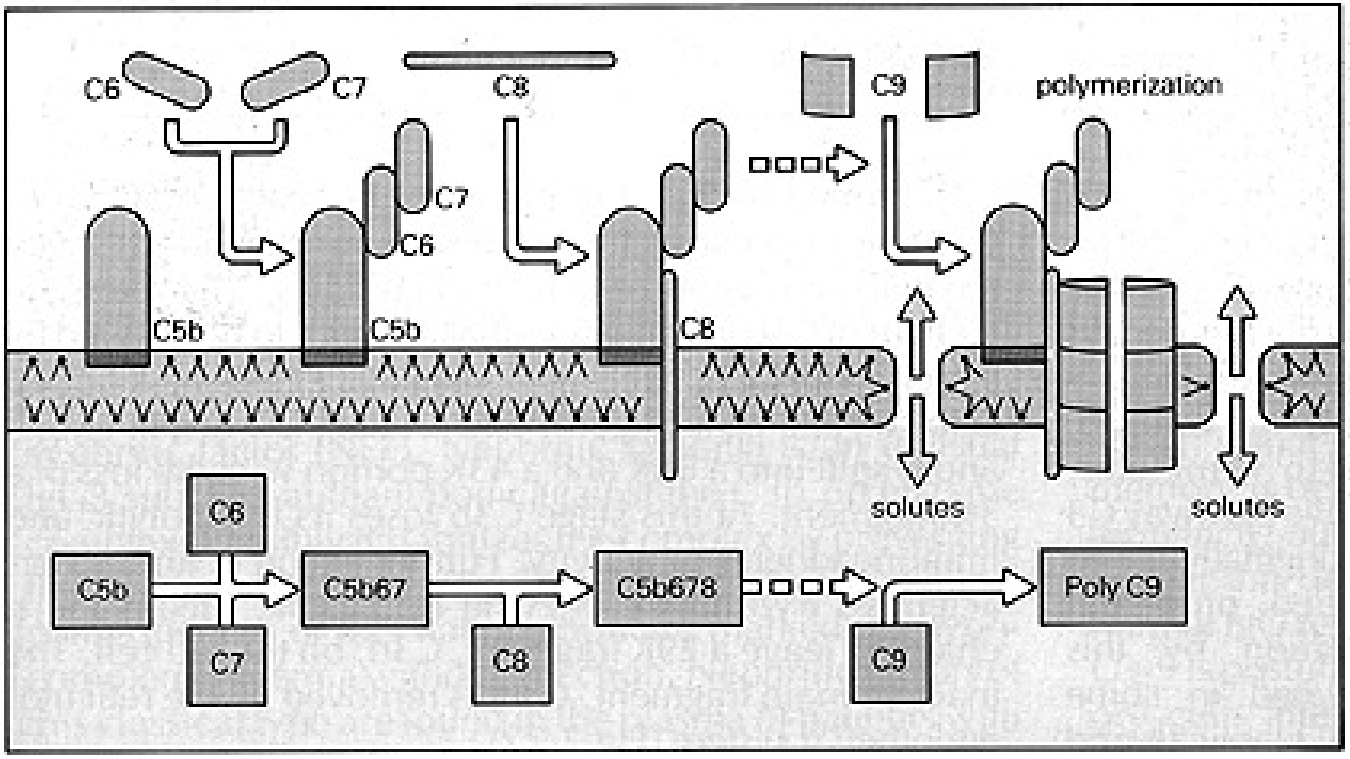
- Akute-Phase-Proteine (hier das Beispiel des c-reaktiven Proteins, einer Protease) sind Blutserumproteine, die während der Anfangsphase einer Infektion sprunghaft in der Konzentration zunehmen (z.T. 1000-fach). Sie sind für die angeborene Immunität sehr wichtig.
- Das c-reaktive Protein (CRP) erkennt und bindet eine Vielzahl von Antigenen von Bakterien und Pilzen.
- CRP wirkt als Opsonin und aktiviert die Kaskade des Komplement-Systems und anderer Entzündungsaktivatoren.
- Der Arzt misst die Konzentration der Entzündungsproteine im Blut z.B. mit der sog. «Blutsenkungsgeschwindigkeit», einer einfachen Methode um die in der akuten Phase veränderte Viskosität des Blutserums zu messen.

Das Komplementsystem: 3 Funktionen



- Das Komplement-System des Blutes besteht aus über 1 Dutzend verschiedener Proteine, die sich während einer Entzündung kaskadenarig aus inaktiven Vorstufen bilden: z.T. autokatalytisch.
- Das Komplement-System kann alleine schon Bakterien töten (1).
- Fragmente der Kaskade wirken aber auch chemotaktisch auf Phagozyten (2).
- Wieder andere Teile des Komplement-Systems markieren die Bakterien für die Phagozyten und erleichtern die Erkennung und die Phagozytose (Opsonine, Opsonisierung; (3)).
- Alle diese Funktionen gehören zum angeborenen Immunsystem, können aber auch vom adaptiven ausgelöst werden.

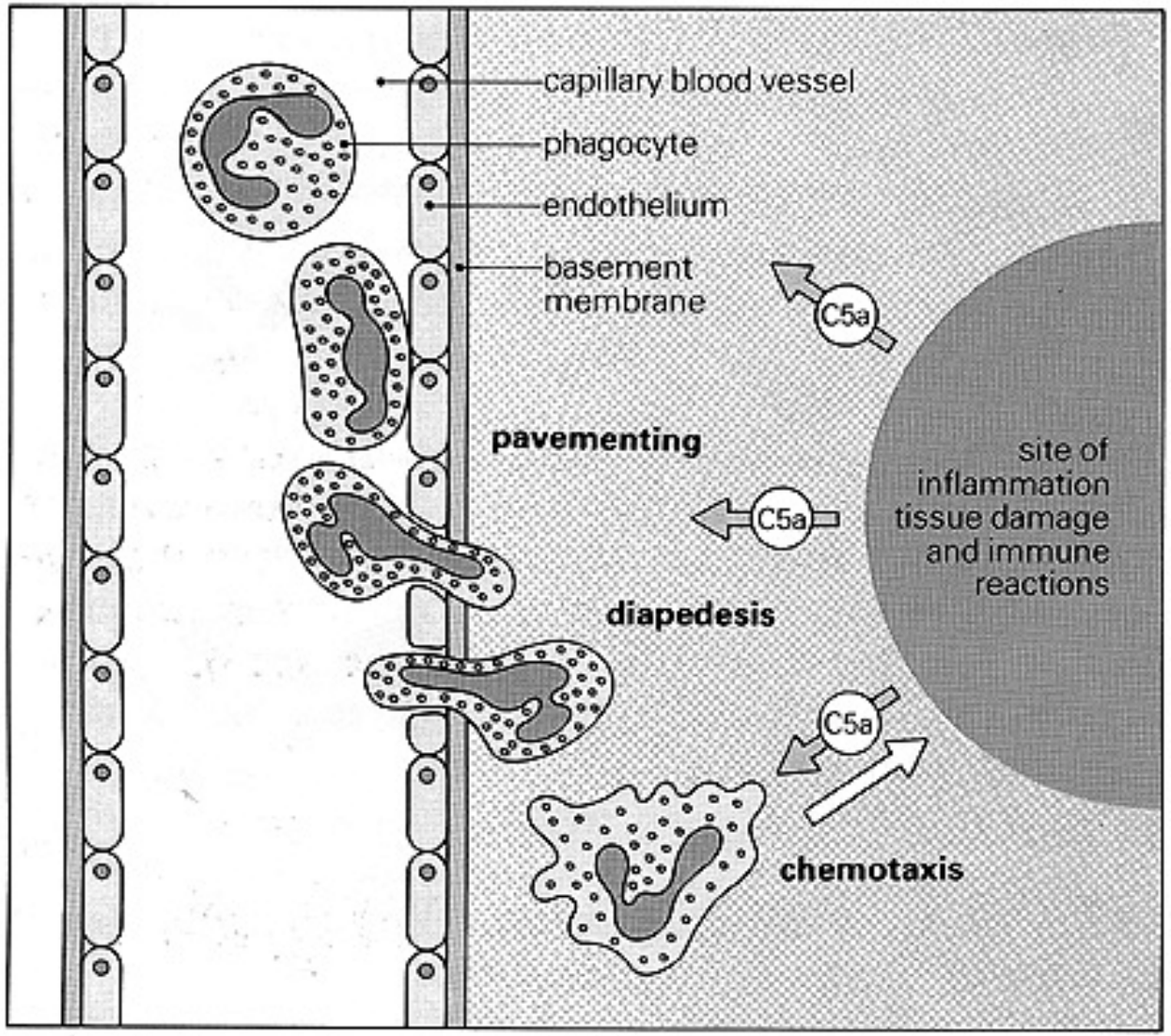
1) Zelllyse: Durchlöcherung der Zellmembran



Ablauf der Zelllyse:

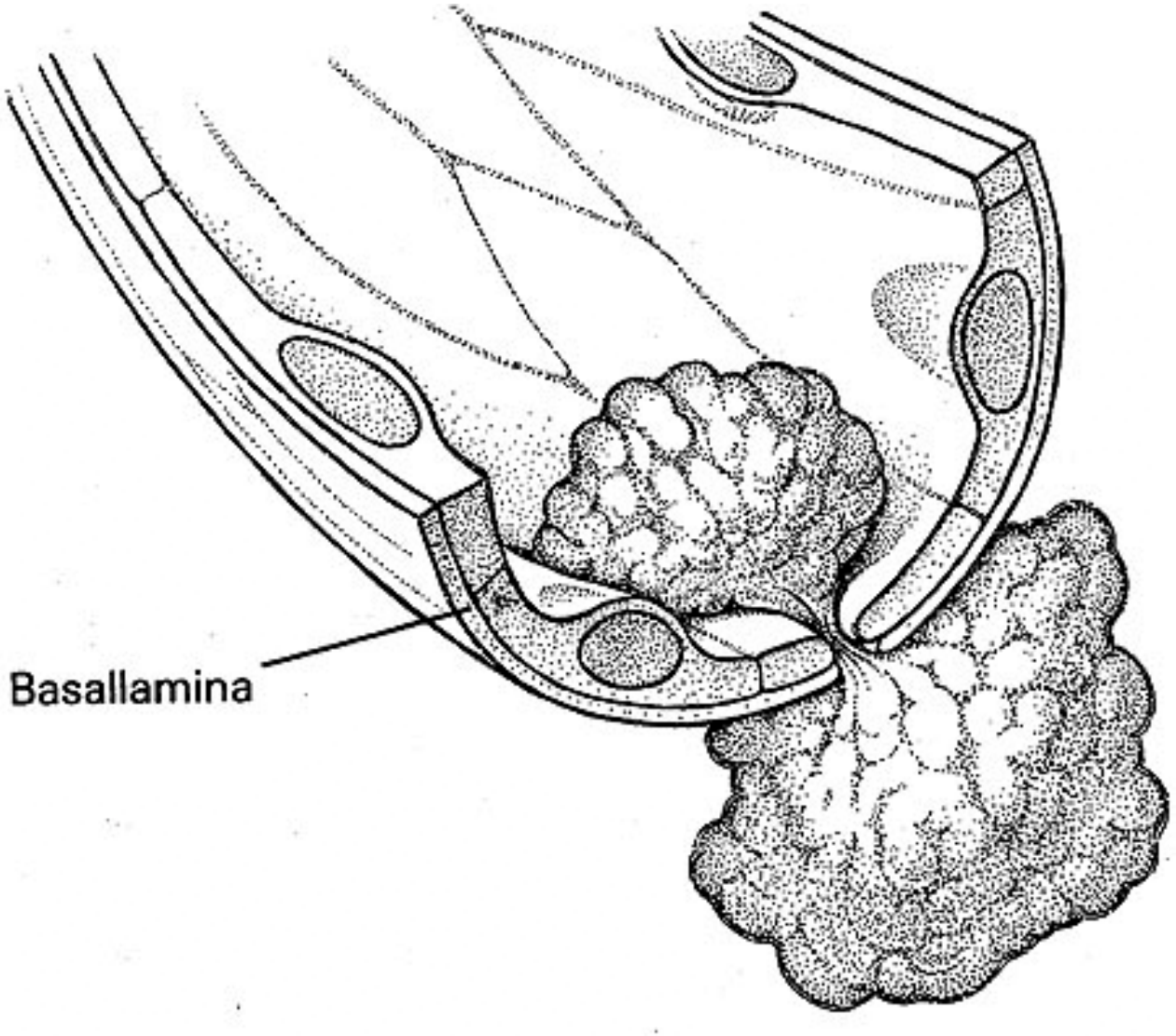
- C5b bindet ans Bakterium
- C6 und C7 binden an C5b
- C8 lagert sich an C5b an und durchdringt dabei die Zellwand wie eine Sonde
- C5b678 katalysiert die Polymerisation von C9
- Bildung eines C9 Zylinders, welcher entlang von C8 in einer Art «Pressvortrieb» durch die Zellwand vorgeschoben wird
- Bildung einer Pore in der Zellwand, durch welche gelöste Stoffe unkontrolliert hinein- und herausdiffundieren: Der Stoffwechsel bricht zusammen (beispielsweise bricht der chemoosmotische Gradient (Protonen) zum Antrieb der ATP-Synthese zusammen)

2) Chemotaxis: „Kommt zu Hilfe“



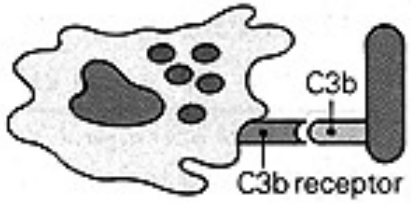
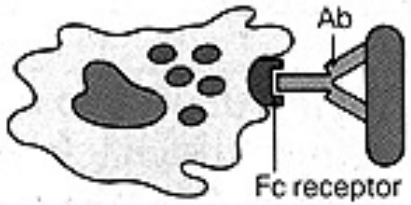
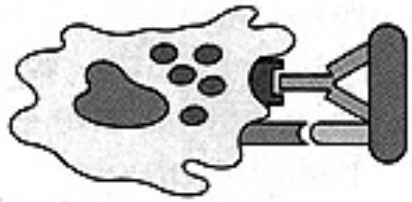
- Bakterien und andere Infektionserreger beschädigen Zellen. Die Bakterien selber und die lysierten Zellen lösen eine Kaskade von Reaktionen aus, die als Entzündung bezeichnet wird (Rubor, Calor, Dolor, Tumor = Rötung, Wärme, Schmerz und Geschwulst sind die Leitsymptome jeder Entzündung).
- Fragmente des Komplement-Systems werden aktiviert und wirken stark chemotaktisch (insbesondere C5a).
- Die chemotaktischen Substanzen diffundieren vom Ort der Infektion ins umliegende Gewebe und die Blutkapillaren.
- Pavementing: Adhäsion der Phagozyten ans Endothel (Epithel) der Blutge- fässe.
- Diapedese: Auflösung der Basalmembran durch die Phagozyten und Wanderung durch die Gefässwand.
- Chemotaxis: Wandern gegen den Konzentrationsgradienten.

Leukozyt wird angelockt



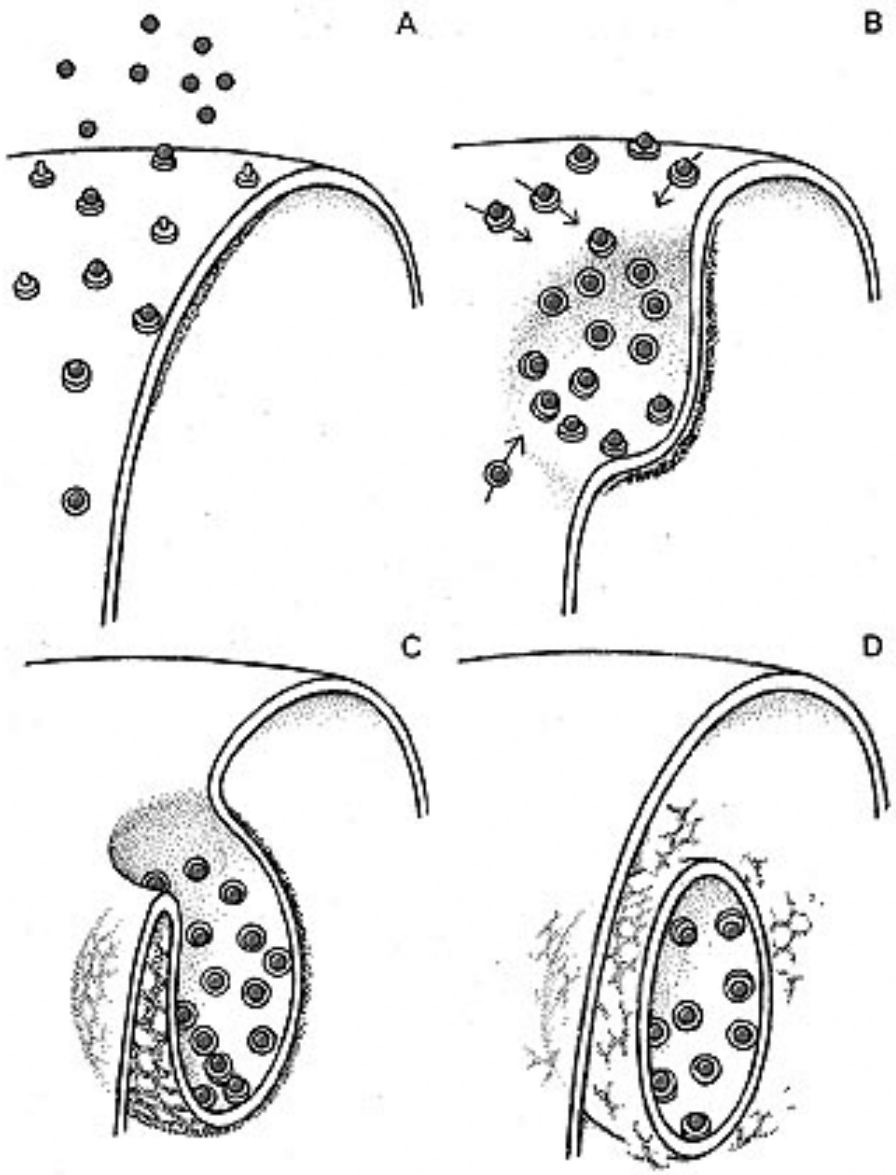
Angelockt durch ein chemisches Signal (=Chemotaxis), quetscht sich ein Leukozyt durch das Endothel einer Kapillare hindurch.

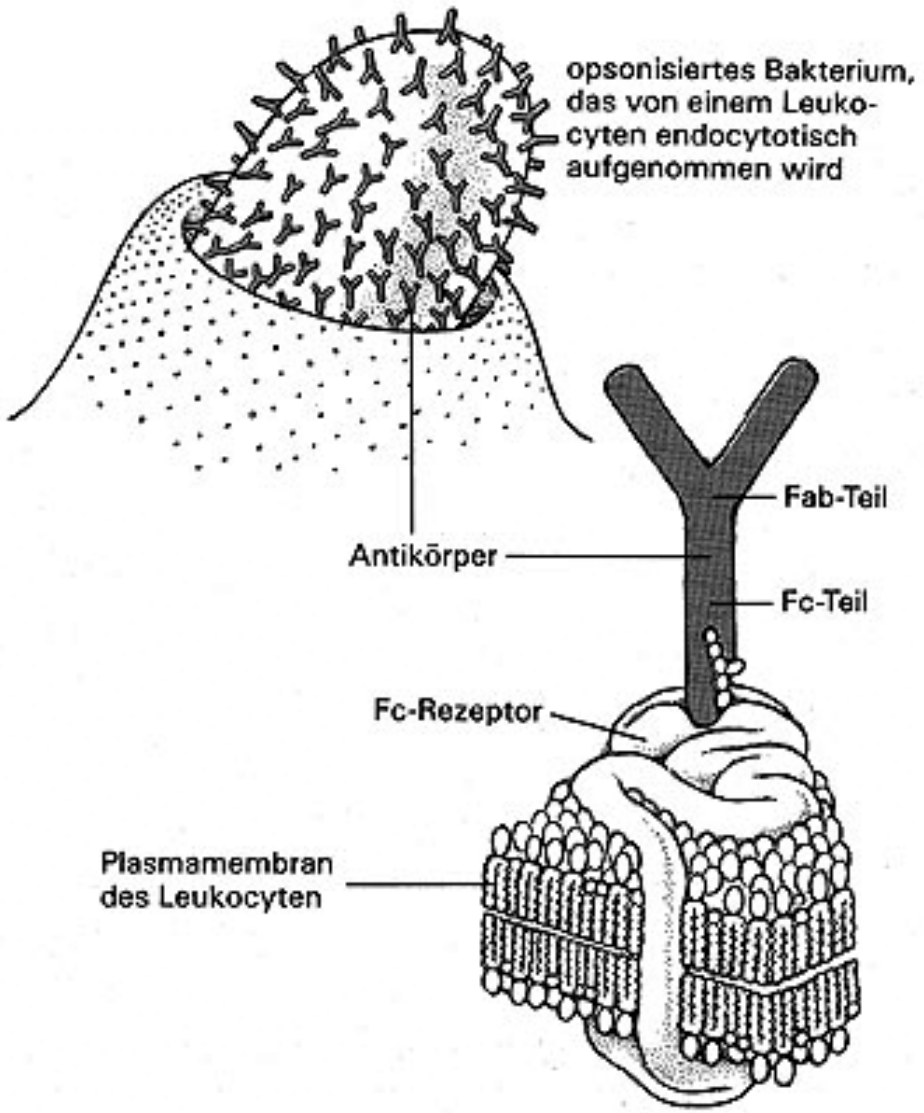
3) Opsonisieren: „Salzen und Pfeffern des Opfers“

phagocyte	opsonin	binding
1	–	±
2 	complement C3b	+ +
3 	antibody	+
4 	antibody and complement C3b	+ + + +

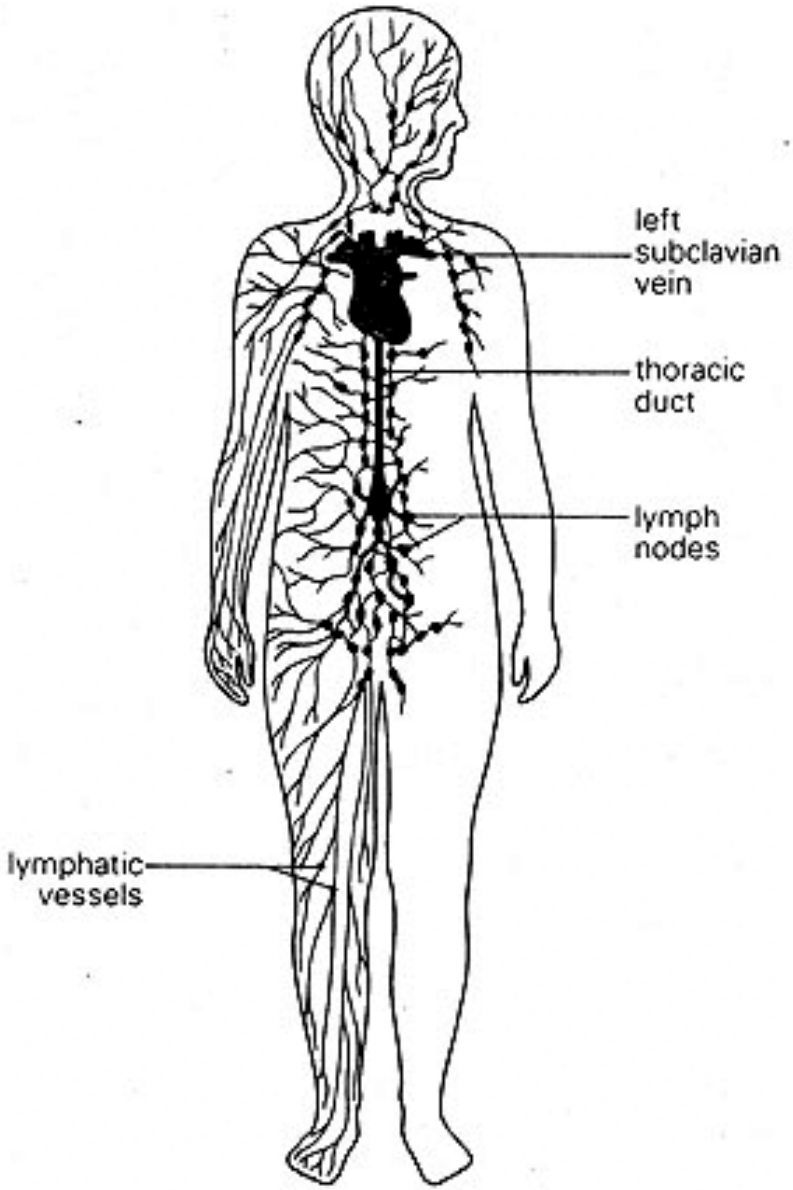
- Phagozyten haben eine angeborene Fähigkeit, sich an Bakterien und andere Mikroorganismen zu binden (1), aber dieser Prozess wird verstärkt durch Komplement (C3b); d.h. die Phagozyten können über den C3b-Rezeptor das Bakterium leichter erkennen (2).
- Organismen, welche das Komplementsystem wenig oder nicht aktivieren, können auch durch Antikörper opsonisiert werden (3). Die Phagozyten binden an das Fc-Ende der Antikörper.
- Wenn sowohl C3b als auch Antikörper den Organismus opsonisiert haben, ist die Bindung der Phagozyten maximal erleichtert (4).

Phagozytose eines opsonierten Bakteriums





Spezifisches, adaptives Immunsystem: Lymphsystem mit den Lymphozyten



Die Lymphgefässe dienen zur Drainage des Körpergewebes. An den wichtigsten Zusammenschlüssen von Lymphgefässen findet man Lymphknoten. In diesen wird die Lymphe filtriert, d.h. Partikel und patroullierende Lymphozyten mit Antigenen werden festgehalten.

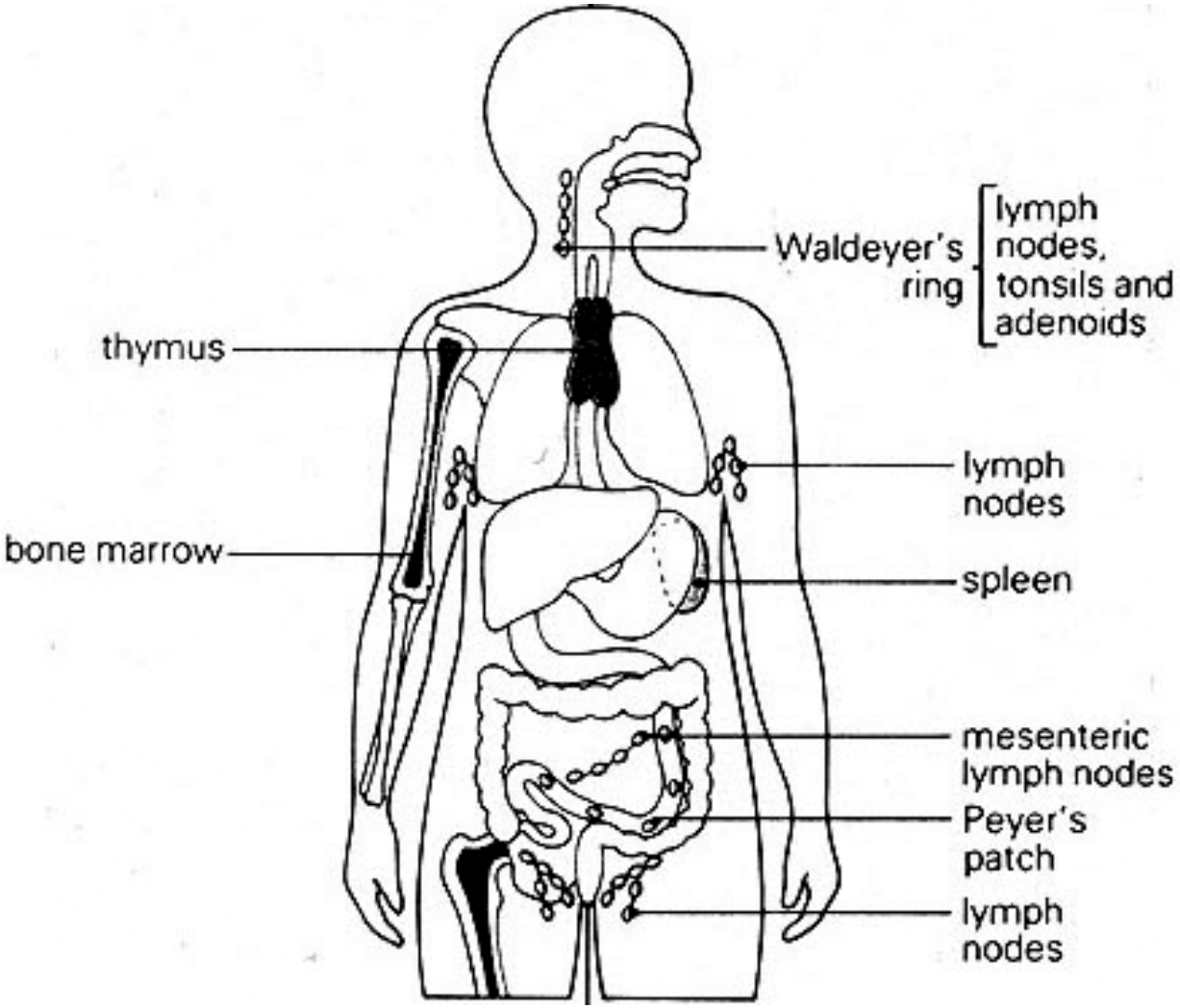
Die Lymphflüssigkeit wird im sog. «Ductus thoracicus» gesammelt und fliesst von dort in die Vene unterhalb des linken Schlüsselbeins.

Lymphozyten

- Gehören zu den weissen Blutzellen
  - Weisse Blutzellen: $4 - 10 \cdot 10^9$ pro Liter
  - Davon Lymphozyten: $1.5 - 4 \cdot 10^9$ pro Liter
- Lymphozyten machen ca. 2 % des Körpergewichtes aus, das sind etwa 1.5 kg oder 10^{12} Zellen
- Nur etwa 1 - 2 % davon befinden sich im Blut - die restlichen 98 % befinden sich in der Milz, in den Lymphknoten und im Gewebe
- Pro Tag werden ca. 10^9 Lymphozyten produziert
- Pro Minute werden etwa $80 \cdot 10^6$ Phagozyten gebildet; das sind rund 100 g pro Tag
- Die B-Lymphozyten produzieren Antikörper (= Immunglobuline)
- Die T- Lymphozyten bilden die zelluläre Abwehr und sind aus verschiedenen sog. „Subpopulationen“ zusammengesetzt:
  - Helferzellen
  - Suppressorzellen
  - Cytotoxische Zellen
  - Etc.

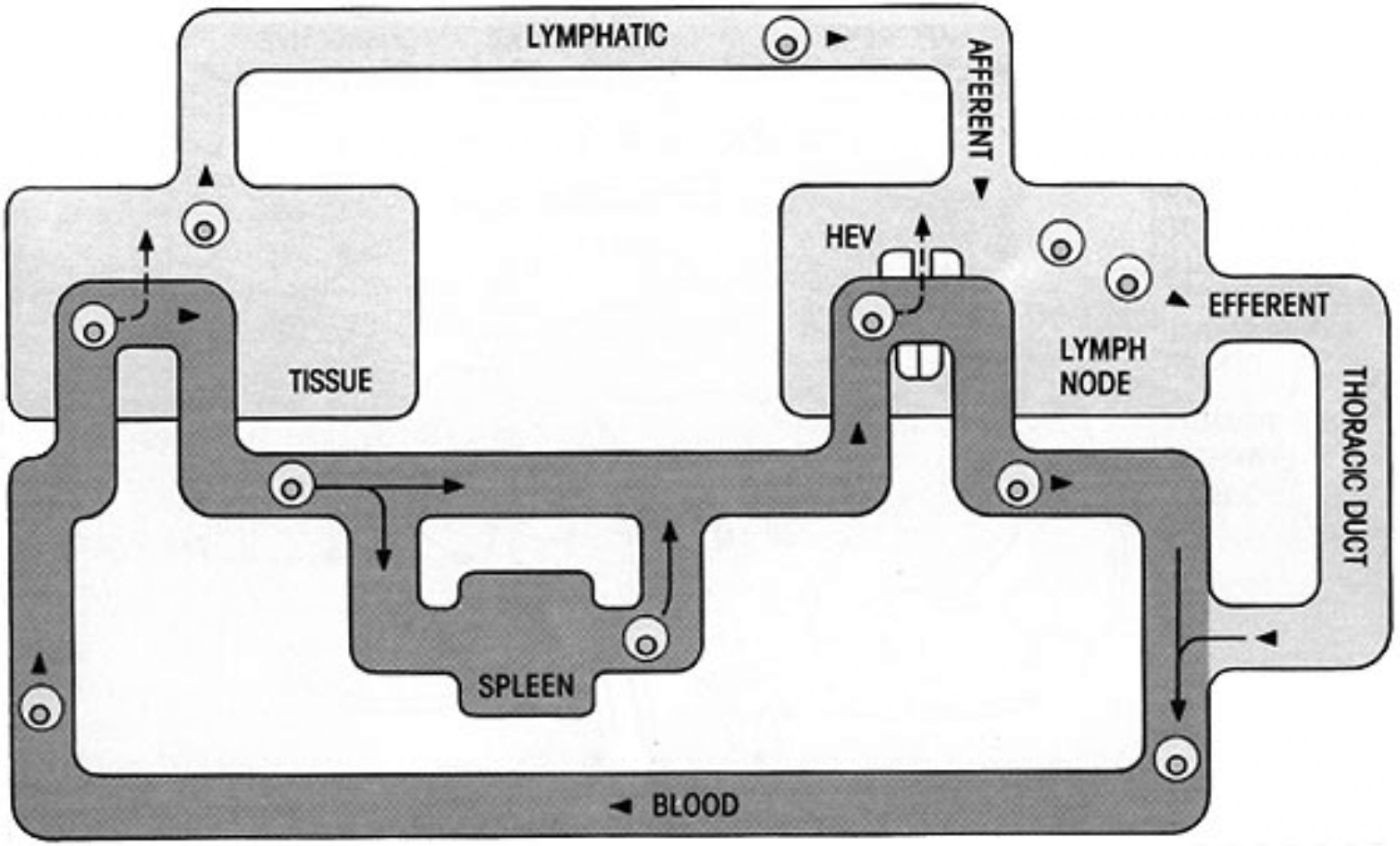
T-Lymphozyten müssen in die Schule: Was ist fremd - was ist eigen?

Primäre... **Sekundäre Lymphorgane**



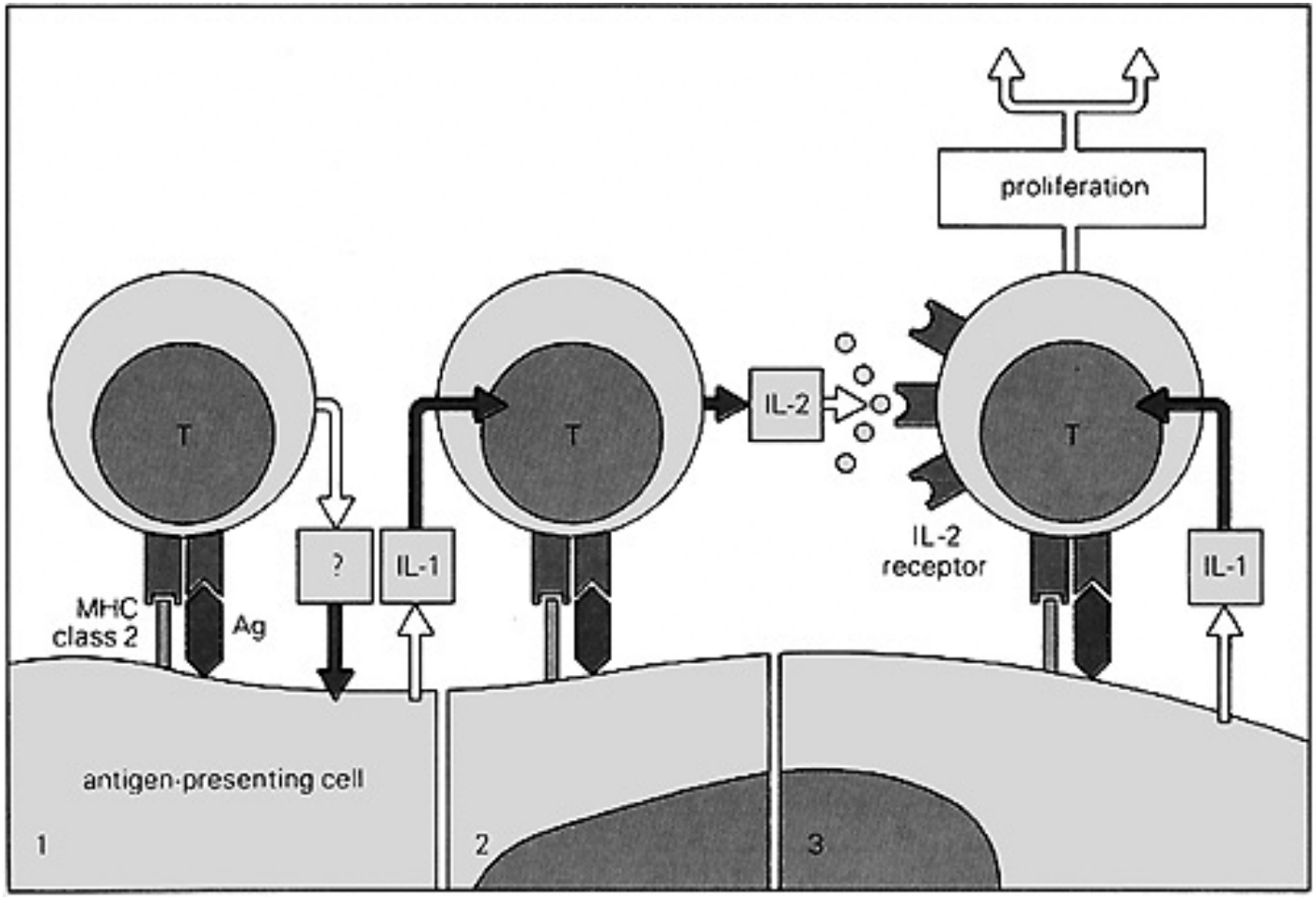
- T-Lymphozyten werden im Knochenmark gebildet und gelangen zur Reifung in den Thymus (Drüse unterhalb des Brustbeins). Dort lernen die Lymphozyten zwischen Eigen und Fremd zu unterscheiden.
- Bei Zellen, die körpereigenes Gewebe als fremd erkennen, wird ein Selbst-mordprogramm ausgelöst (Apoptose).
- Vom Thymus gelangen die Lymphozyten über die Blutbahn in die verschie-denen Gewebepools: Milz, MALT (Schleimhaut-assoziiertes Lymphgewebe), Lymphknoten, übriges peripheres Gewebe.
- Als Sammelgefäss dienen schliesslich die Lymphgefässe.
- Nur etwa 2% der Lymphozyten befinden sich im Blutpool.
- B-Lymphozyten müssen nicht in die „Schule“, weil sie ohne Hilfe der T-Zellen nicht aktiviert werden.

Lymphozytenverkehr



Die Lymphozyten wandern nach ihrer Entstehung im Knochenmark zum Thymus, verlassen diesen nach der Reifung und wandern dann durch die verschiedenen Körperkompartimente. Der grösste Teil der Lymphozyten (98%) befindet sich in den geweben und nicht im Blut. Lymphozyten können in den Lymphknoten und in der Milz für Tage, Wochen und Monate «parkieren».

T-Lymphozytenaktivierung



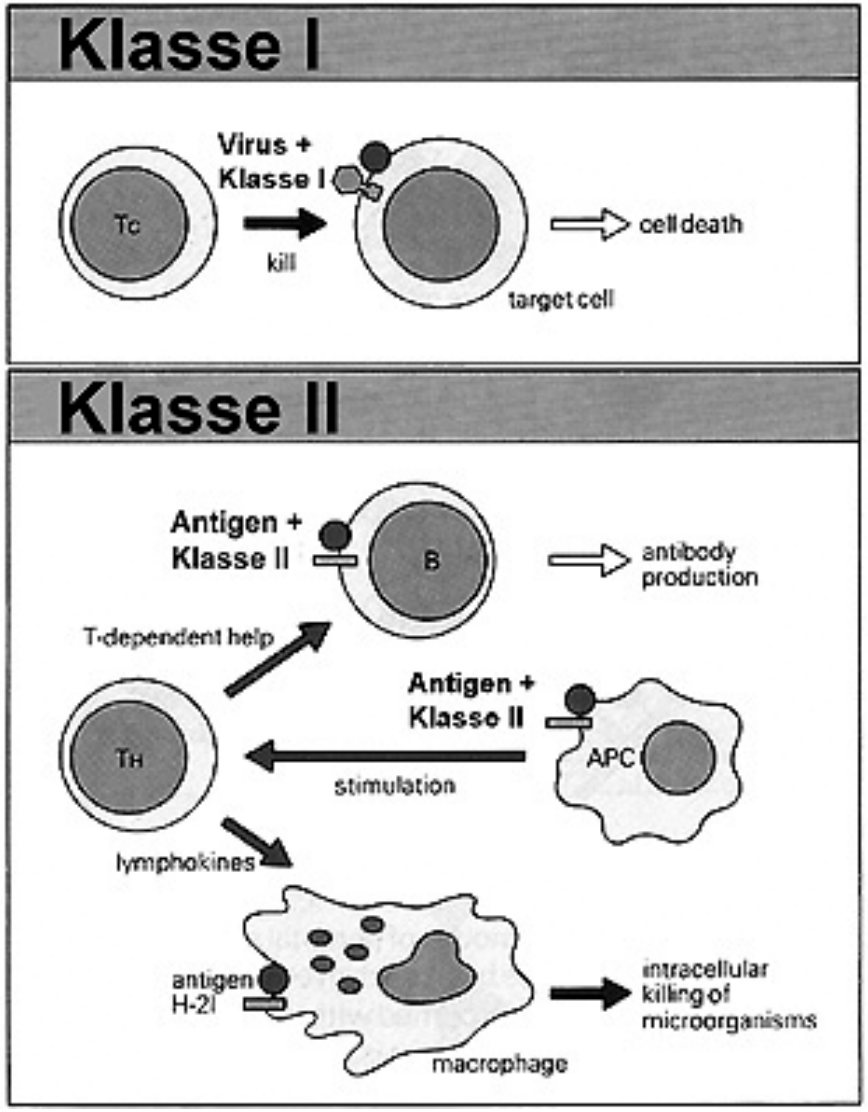
T-Zellen werden durch Antigenpräsentierende Zellen (Antigen presenting cell, APC) aktiviert. Die Aktivierung läuft in 3 Schritten ab:

1 T-Zellen binden an MHC Klasse II Proteine und das präsentierte Antigen (welches vorher von der APC prozessiert wurde).
   - MHC II Restriktion
   - Die T-Zelle signalisiert der Antigen-präsentierenden Zelle die erfolgreiche Bindung, worauf diese mit der Produktion von Interleukin-1, einem Lymphokin, beginnt. Interleukin-1 bewirkt bei der T-Zelle die Bildung von Interleukin-2.

2 IL-1 bewirkt bei anderen gebundenen T-Zellen die Präsentation von Interleukin-2 Rezeptoren auf der Oberfläche (3).

3 Interleukin-2 löst schliesslich die Proliferation der T-Zelle zu einem Klon aus.

Major Histocompatibility Complex (MHC)

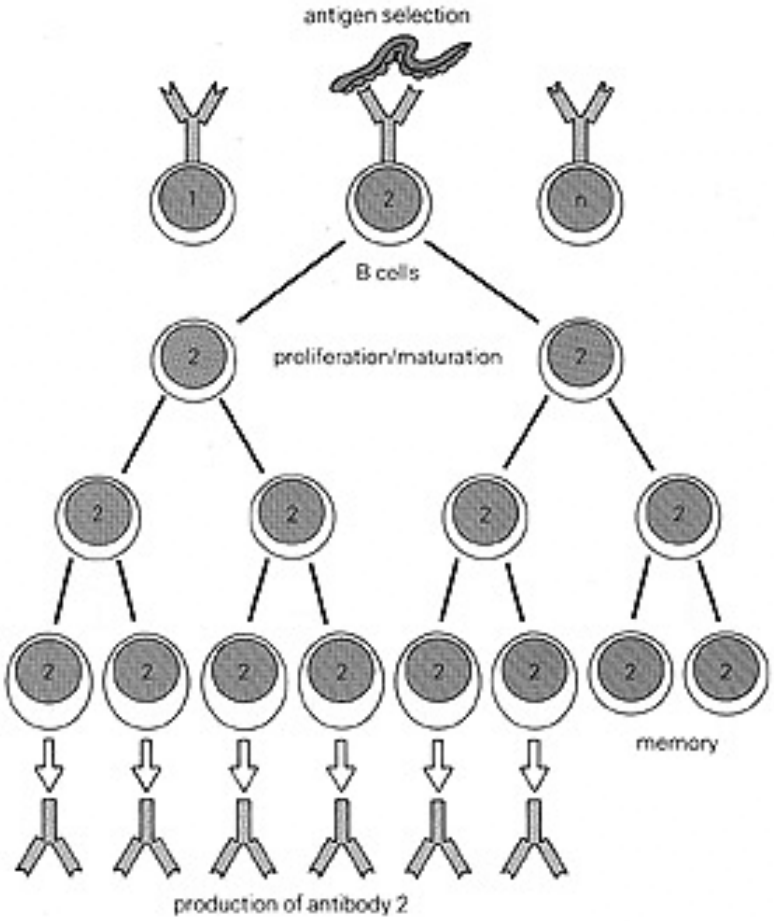


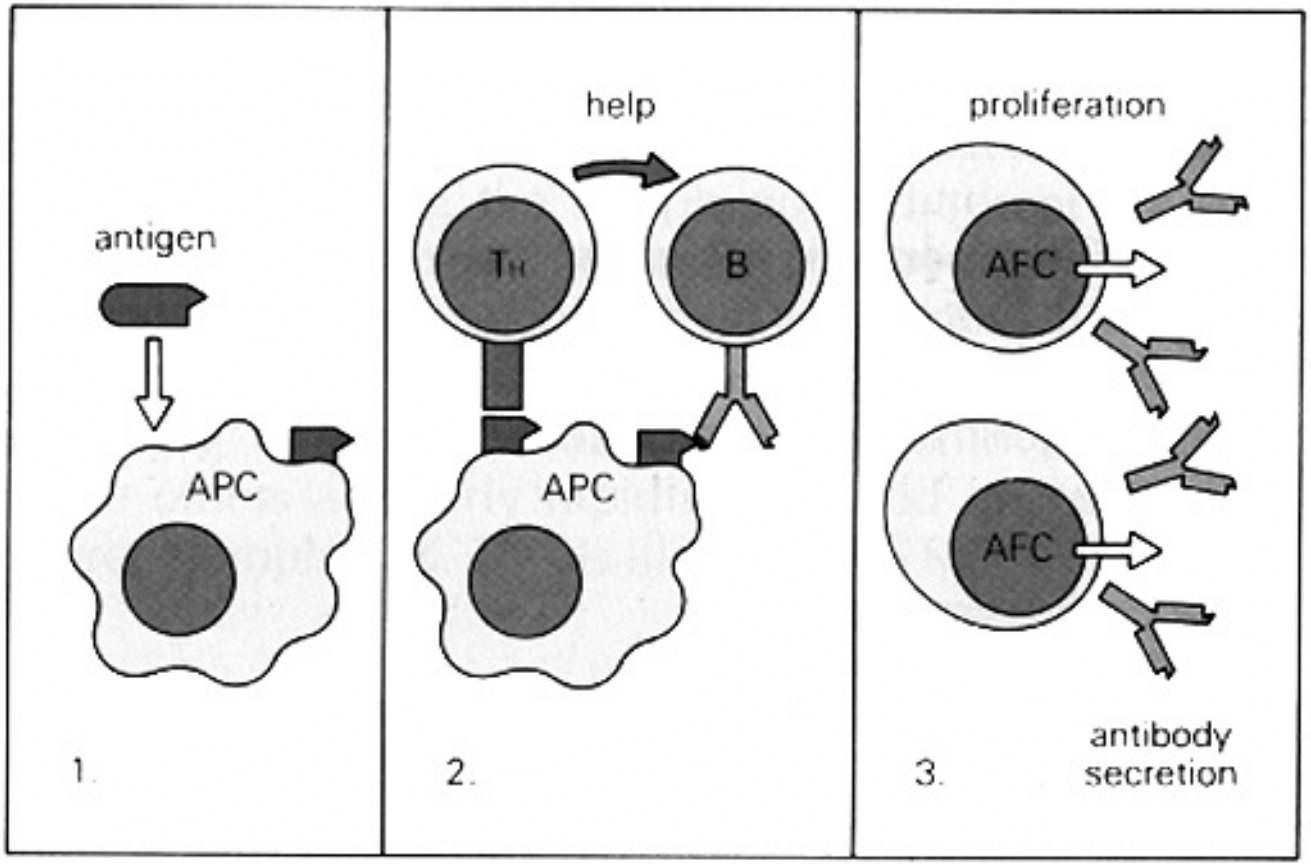
- MHC-Proteine sind körpereigene Antigene (etwa in Analogie zu den Blutgruppen)
- Ihre Bedeutung wurde in der Transplantationschirurgie erkannt: Fremdes Gewebe wird vom Immunsystem abgestossen.
- Alle Körperzellen präsentieren den Typ MHC I
- Antigenpräsentierende Zellen präsentieren zusätzlich den Typ MHC II

Die Präsentation von MHC II mit einem Antigen bewirkt eine Reaktion bei T-Zellen, die das Antigen erkennen (IL-2 Produktion etc.)

Die Präsentation von MHC I mit einem Antigen bewirkt, dass die präsentierende Zelle durch cytotoxische T-Zellen getötet wird (mit Viren oder intrazellulären Parasiten befallene Zellen, Krebszellen).

Die Aktivierung von B-Lymphozyten





1 Antigene werden durch Makrophagen phagozytiert, prozessiert und

2 den patroullierenden T- und B-Zellen präsentiert (MHC II Restriktion!). Die B-Zellen brauchen die Hilfe von T-Zellen, damit sie sich

3 über eine klonale Proliferation in antikörperproduzierende Zellen verwandeln (AFC).

T-Zell-Hilfe: Zell-Zellkontakt und Lymphokine

Antikörper — Immunoglobuline

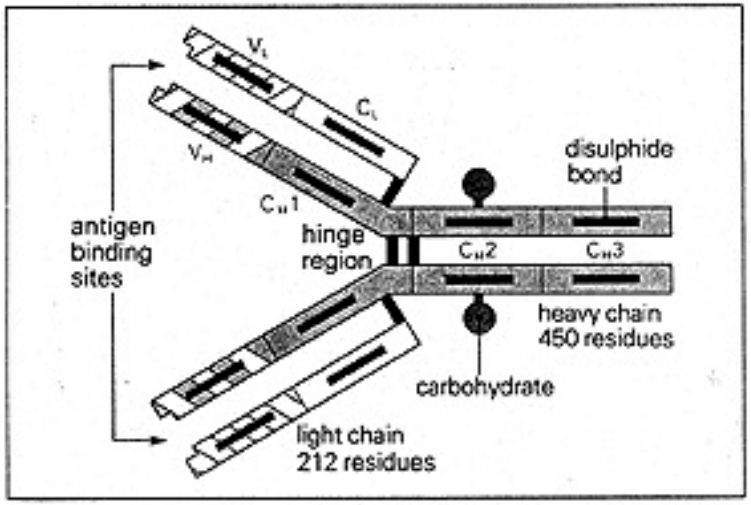


Fig. 5.5 The basic structure of IgG.

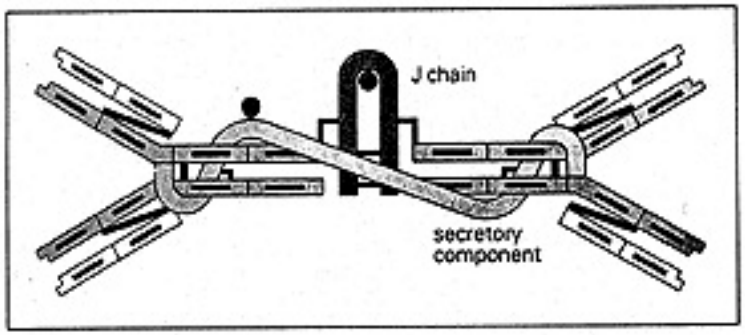


Fig. 5.12 Structure of human secretory IgA1 (sIgA1).

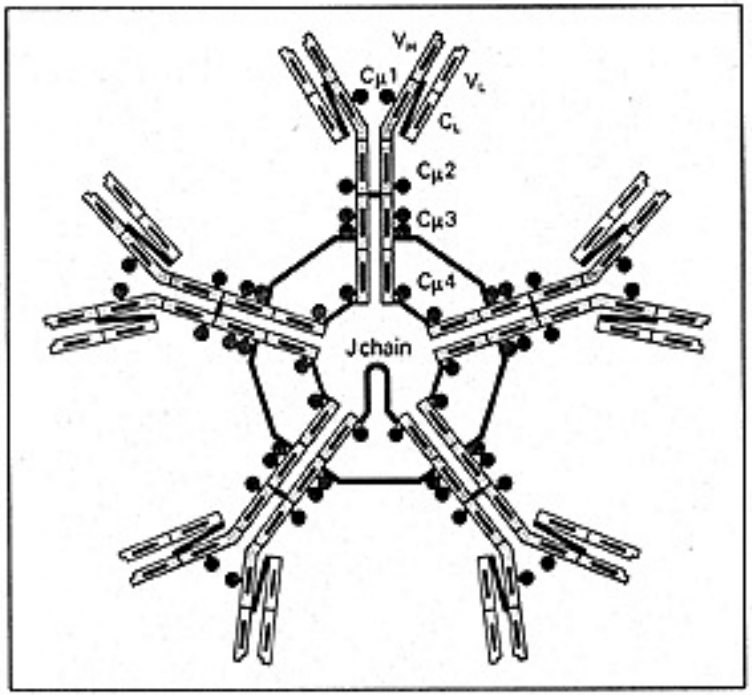


Fig. 5.8 Pentameric polypeptide chain structure of human IgM.

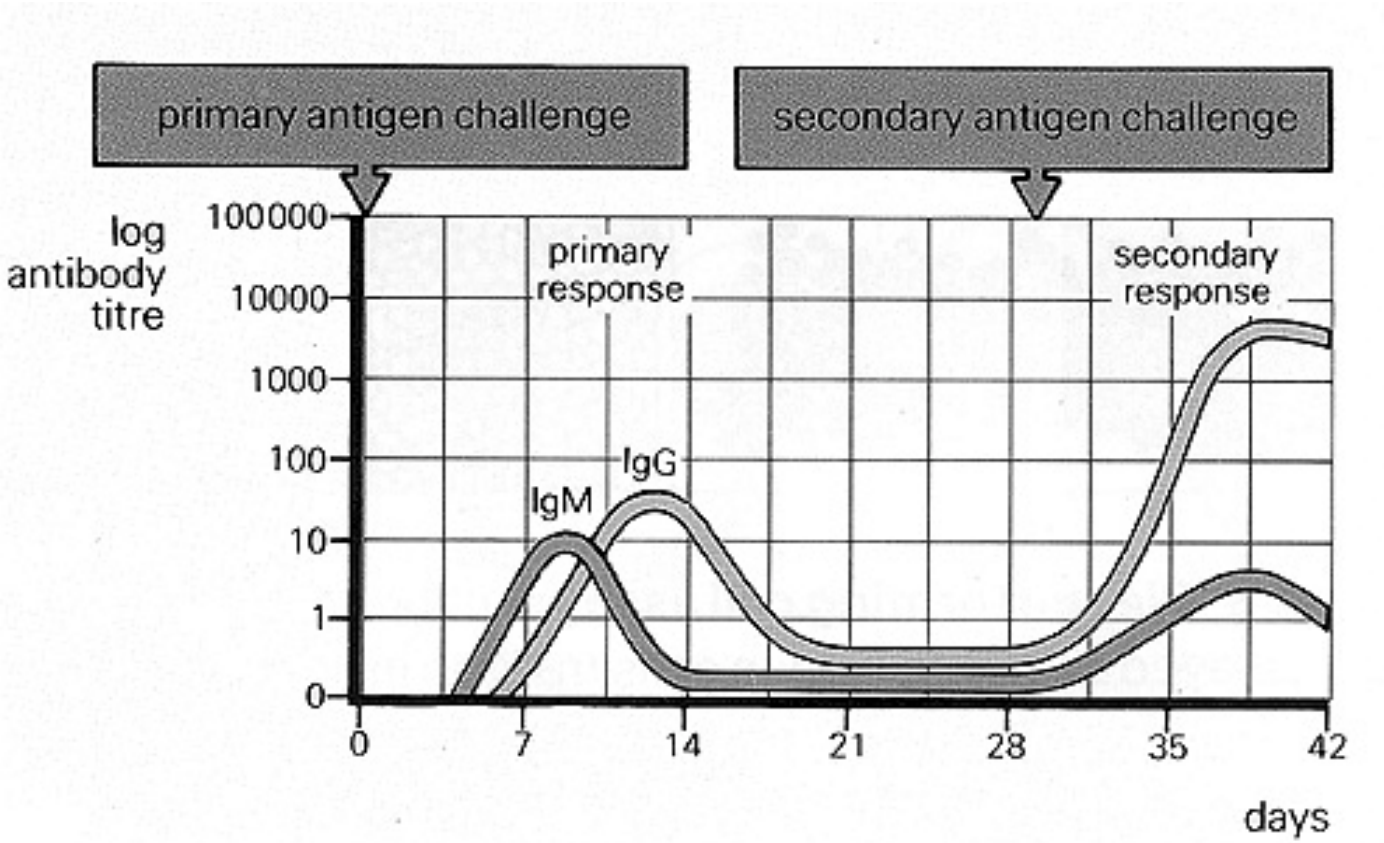
Immunglobuline G, IgG:
Aufgebaut aus zwei schweren und zwei leichten Proteinketten, welche über Disulphid-Bindungen (Cystein) verknüpft sind (Scharnierregion).

Die Antigen-Bindungsstellen sind aus variablen Regionen aufgebaut (VL und VH). Variabel heisst: Jede einzelne B-Zelle produziert eine eigene Variation (ausser sie gehört zu einem Klon!).

Immunglobuline M:
Pentamer-Struktur

Immunglobuline A (sekretorisch):
Dimer-Struktur

Die Antikörperantwort

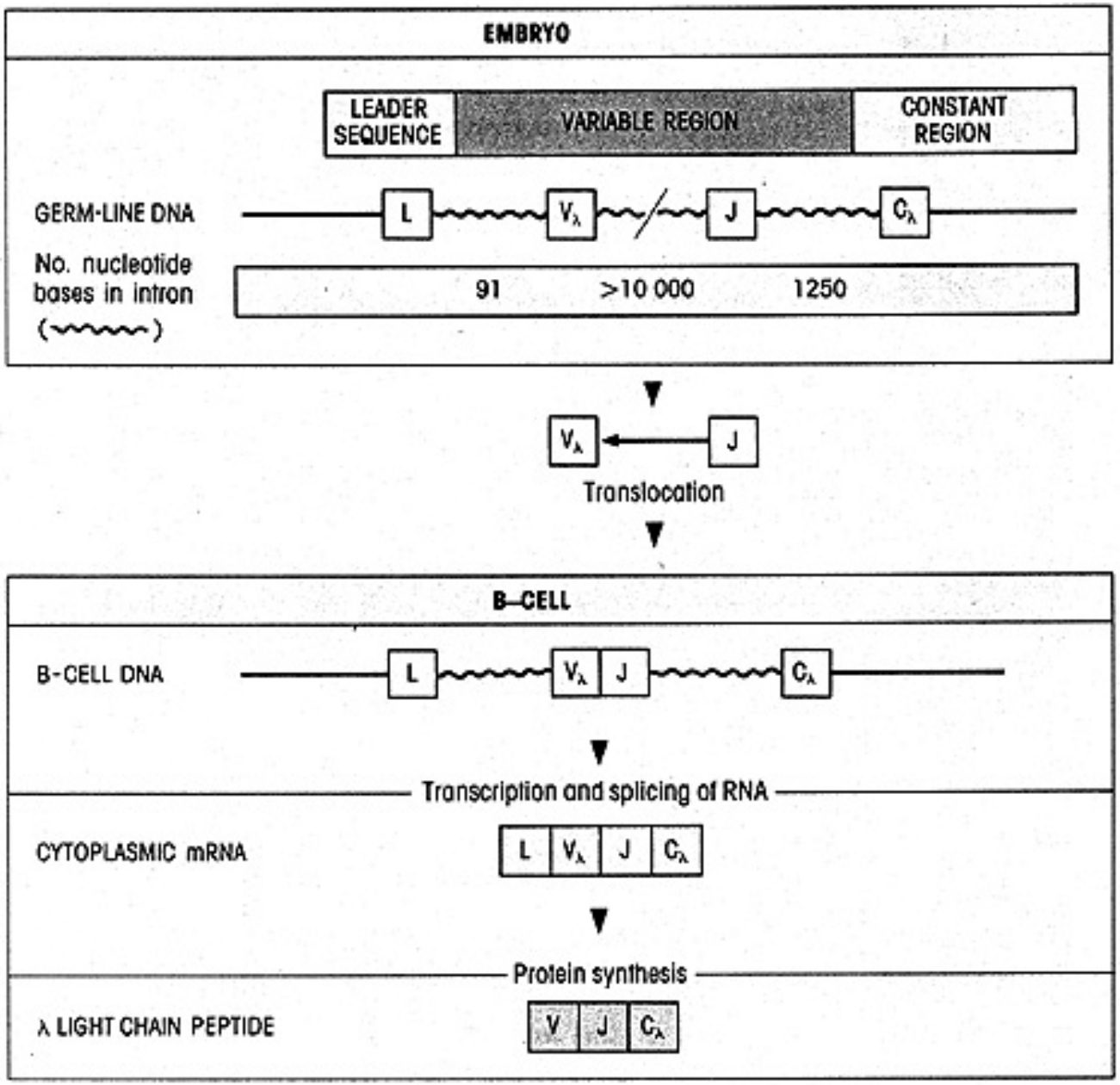


Primäre und sekundäre Antikörper-Reaktionen

IgM Antikörper treten in einer Erstinfektion zuerst auf, gefolgt von IgG.

IgG werden bei einer Zweitinfektion viel rascher gebildet (Gedächtnis-B-Zellen) und erst noch in viel höherer Konzentration.

Genetische Basis für die Vielfalt der Antikörper und Antigenrezeptoren



Wie ist es möglich, dass die B-Zellen **soviele verschiedene Antikörper** produzieren können, gegen Antigene, die sie noch nie während ihrer Existenz antrafen?

Ein Mensch hat **nur ca. 30'000 Gene**, aber die 10^{12} B-Zellen können gleichzeitig mehr als 10^8 verschiedene Antikörper gleichzeitig herstellen. Offensichtlich können nicht für alle Antikörper Gene vorhanden sein.

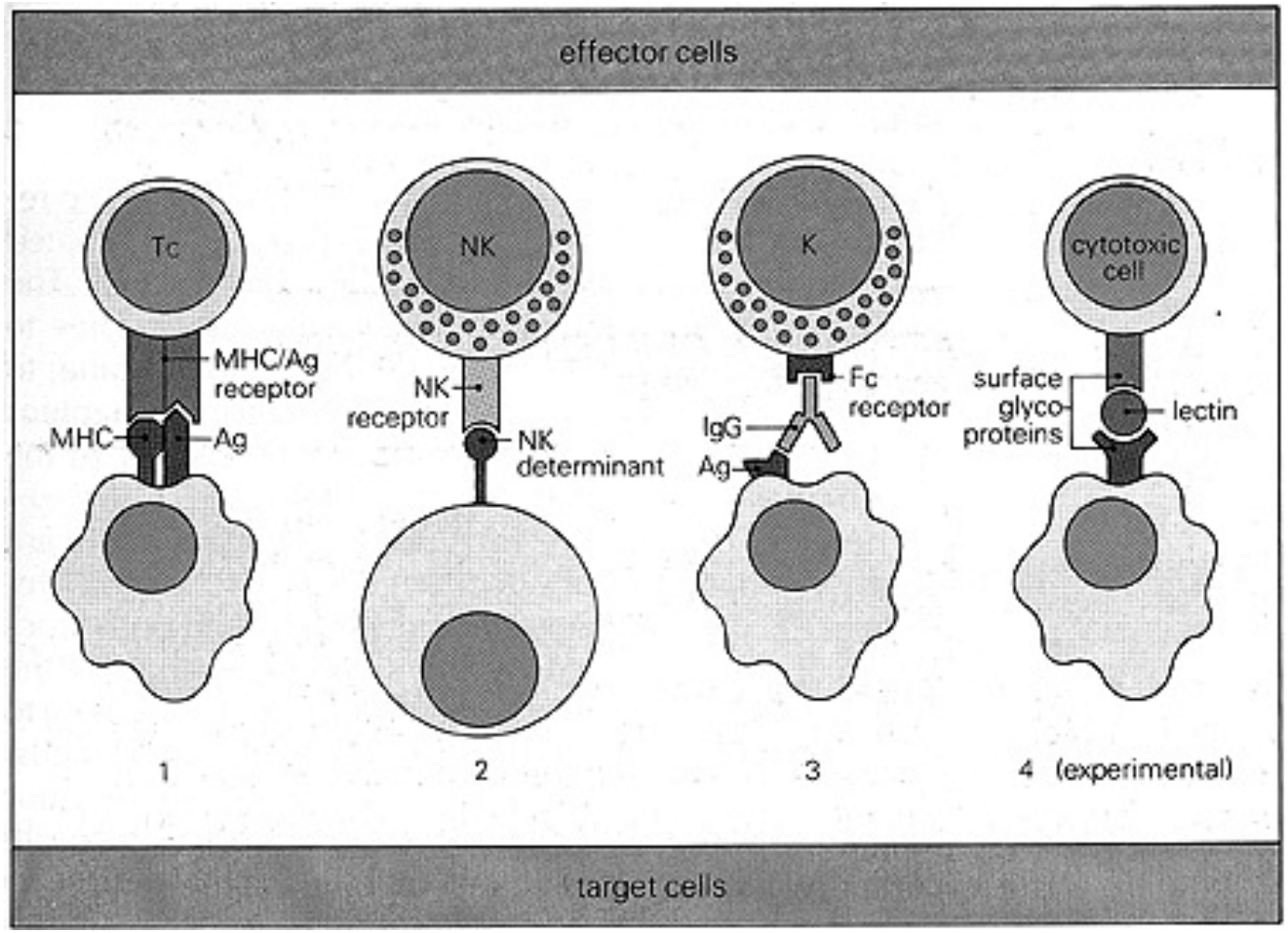
Die Antwort wurde 1976 in Basel gefunden (Tonegawa): Antikörper-Gene werden aus Genfragmenten zusammengesetzt. In jedem Lymphozyt werden die **Genfragmente bei der Mitose der Stammzellen über Zufallsreaktionen neu vermischt**.

Die Transkription bringt nochmals einen Grad an Variation (alternatives Spleissen der m-RNS).

Das Ganze hat aber auch zwei Nachteile:

- Bis die Antikörperreaktion wirksam anläuft, dauert es einige Tage
- In seltenen Fällen werden Antikörper gegen körpereigene Strukturen (Autoimmunkrankheiten, gehören zum rheumatischen Formenkreis).

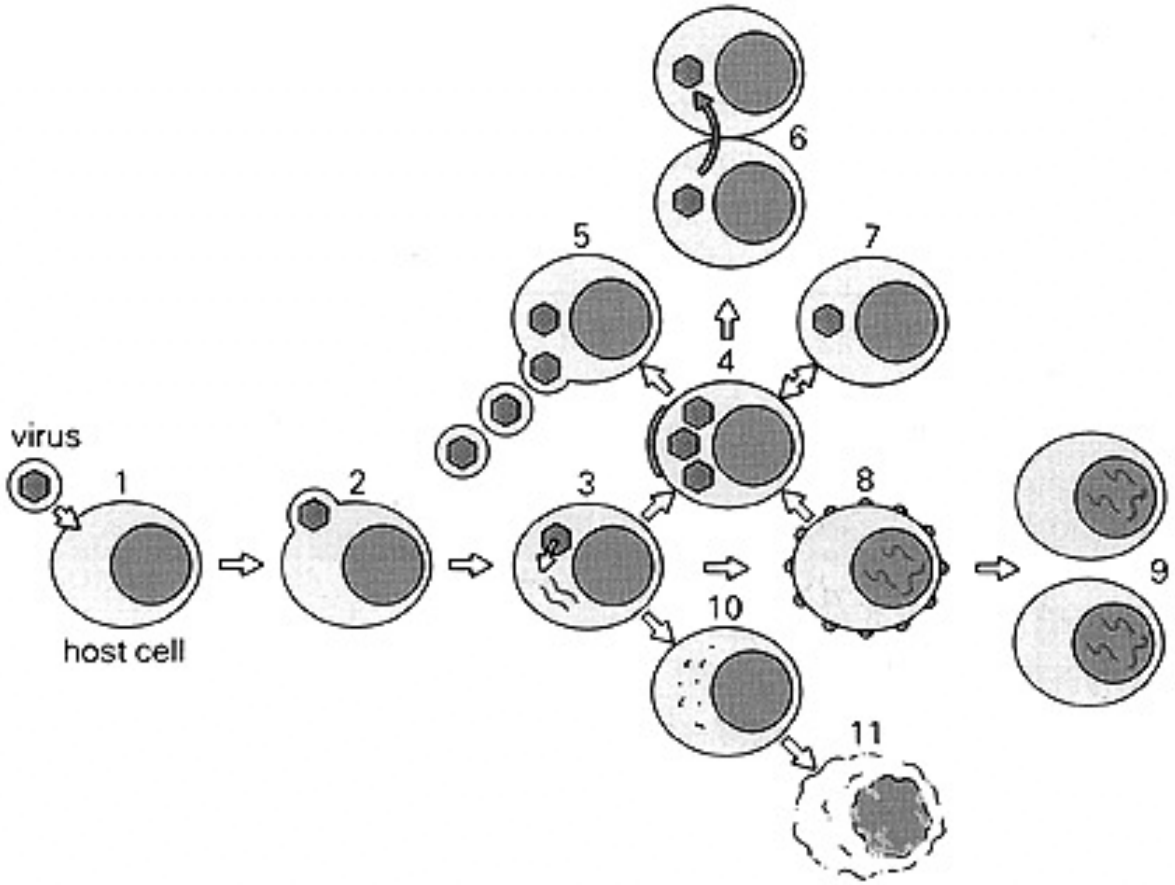
Zytotoxische Zellen



Es werden 4 verschiedene cytotoxische Reaktionen unterschieden:

1. Cytotoxische T-Zellen binden an die Zielzelle (MHC I Restriktion)
2. Natürliche Killerzellen erkennen typische Krebsantigene auf den Zelloberflächen
3. K-Zellen sind spezielle NK-Zellen, welche auf an Körperzellen gebundenes IgG reagieren
4. Cytotoxische T-Zellen können im Laborexperiment mit Lektinen, welche an eine Reihe von Zellrezeptoren binden, aktiviert werden

Viraler Lebenszyklus im Körper



1 Adsorption des Virus an die Körperzelle

2 Eindringen in die Zelle (oder Zelle wird zur Phagozytose angeregt)

3 Capsid wird wegverdaut

4 Manche Viren induzieren sofort ihre Replikation **(Akute Infektion)** Expression bestimmter Antigene auf der Zelloberfläche

5 Sprossung frischer Viren aus der befallenen Zelle

6 Manche Viren können über Zell-Zellkontakte die Nachbarzellen infizieren

7 In manchen Fällen bleiben die Viren eine gewisse Zeitlang inaktiv

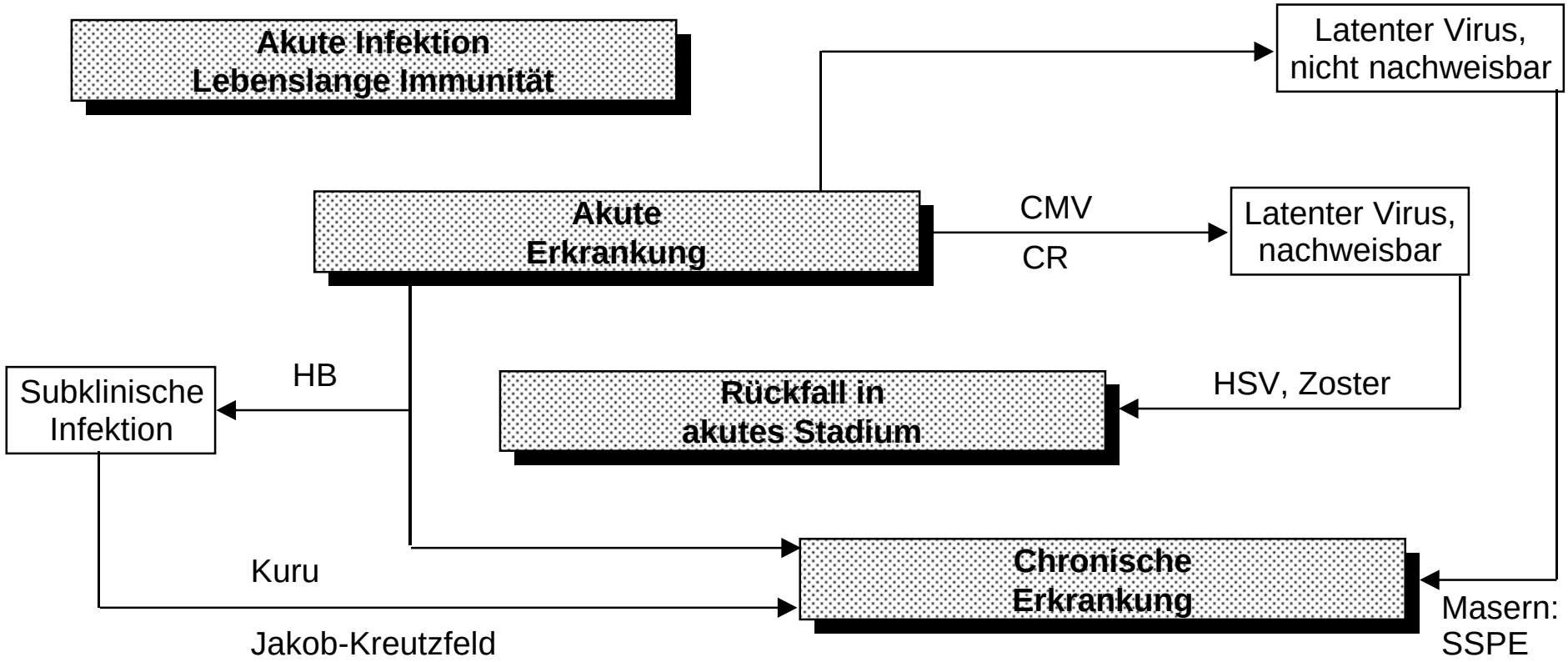
8 Bestimmte Viren integrieren ihr Genom ins Wirt-Chromosom (mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit): Latenzstadium

9 Die Zelle wird irgendwann wieder Viren zu produzieren beginnen (4) oder die Zelle kann krebsartig entarten

10 In manchen Fällen ist die Virusinefketion abortiv: Entweder weil die Zelle nicht permissiv oder der Virus defekt ist Zelle kann überleben)

11 Produktive Infektionen führen zum Zelltod

Krankheit und Virusinfektion



Die **Pathologie der Viren** ist sehr vielfältig und lässt sich in **vier Kategorien** einteilen (unterlegte Kästchen).

Die meisten Viren verursachen eine akute Infektion mit akuter Krankheit und anschliessender Immunität. In manchen Fällen bleibt der Virus latent in Körperzellen und es kann später zu einem Rückfall kommen.

CMV: Cytomegalie-Virus (Krankheiten der Leber, Milz, Lunge und des Hirns)

CR: Congenitale Rubella, Röteln

HSV: Herpes simplex (Fieberblasen an Lippen, imn Genitalbereich)

Zoster: Herpes Zoster (Windpocken, Gürtelrose)

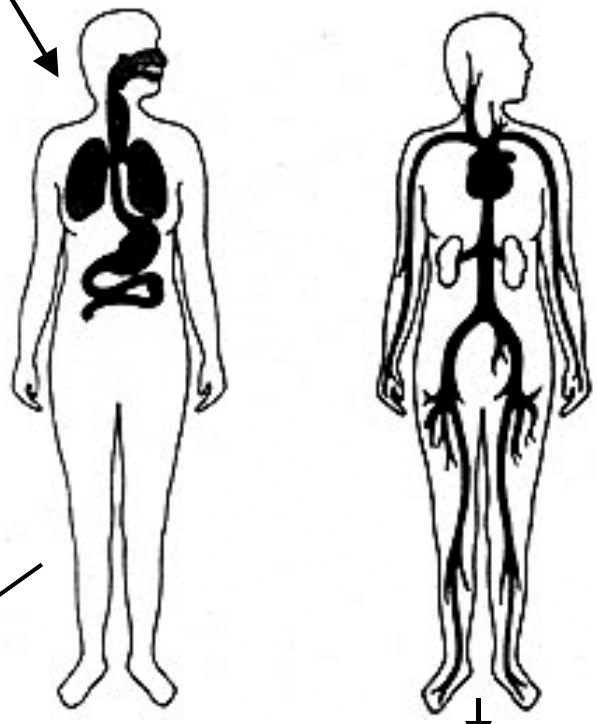
SSPE: Subakute sklerosierende Panencephalitis; mögliche Spätfolgen der **Masern** (ca. in einem von 2000 Masernfällen)

Immunität gegen Viren

1. Abwehrfront:
Interferon und
sekretorisches IgA

2. Abwehrfront:
Antikörper

3. Abwehrfront:
- Komplement
- Antikörper
- Zelluläre Abwehr
- Interferon



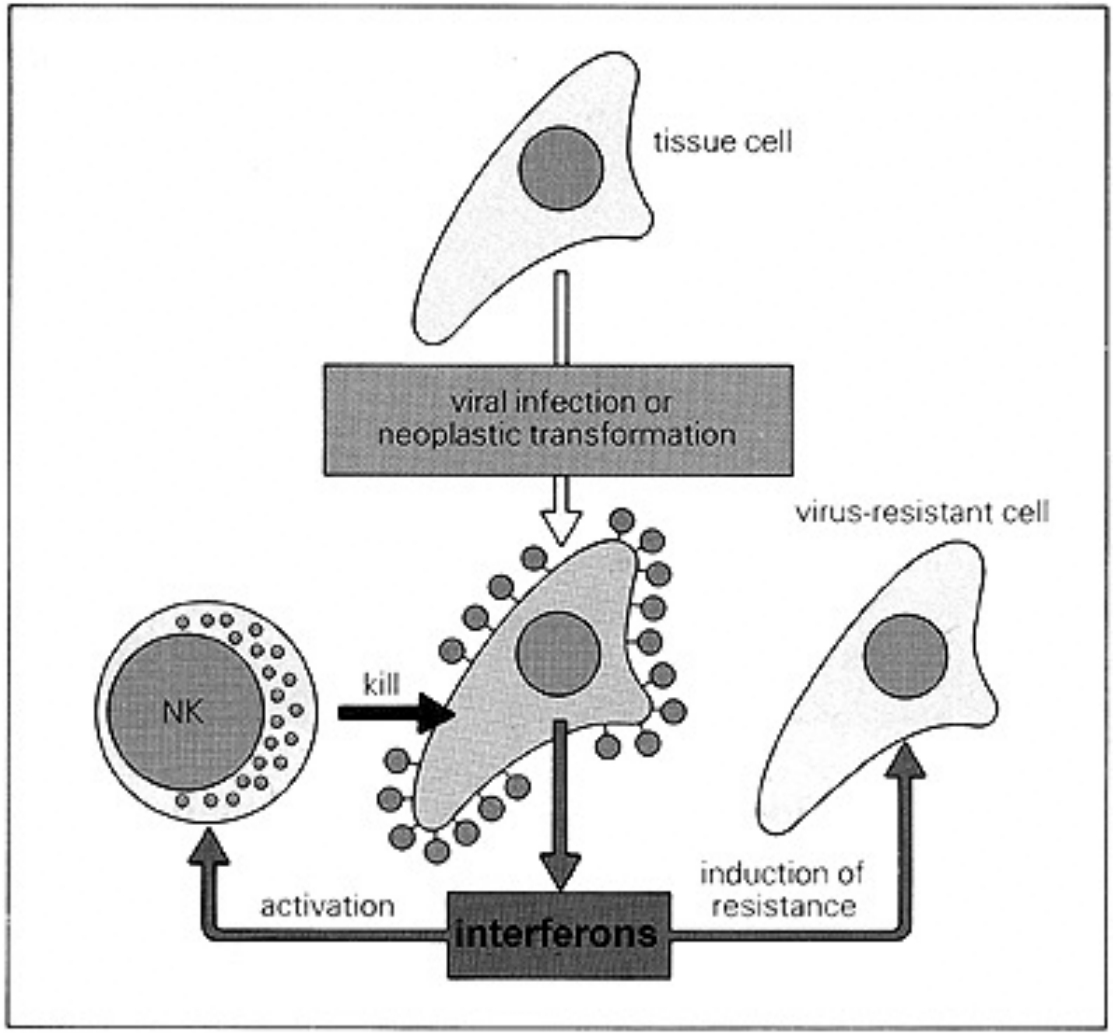
1 Infektion
Replikation in Epithelien
und Lymphknoten

2 Virämie

3 Replikation in einem
Zielorgan

4 Cytotoxische Aktionen gegen die befallenen
Körperzellen (Immunopathologie)

Die Funktion des Interferons



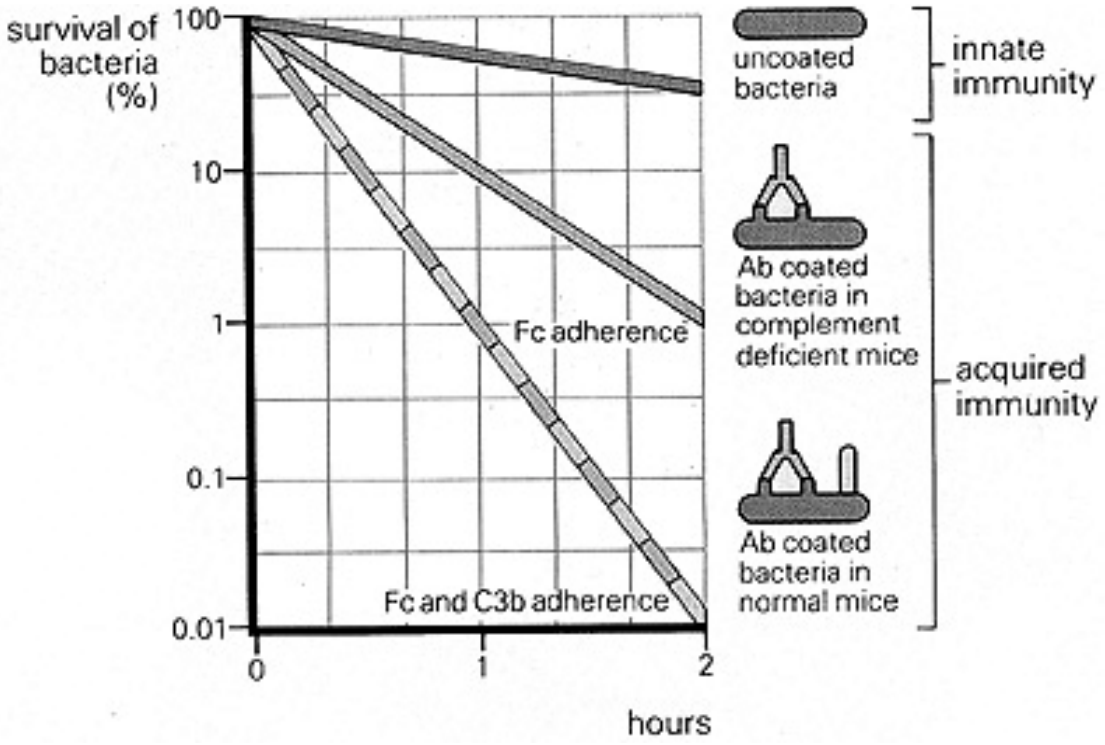
Interferone: Familie von zellregulatorischen Glykoproteinen, welche von den meisten Zellen als Antwort auf eine Virusinfektion, doppelsträngige RNS, Endotoxine etc. produziert werden.

IFN-α und IFN- β: produziert durch Leukozyten und Fibroblasten (Gewebezellen)

IFN- γ: Produziert durch T-Lymphozyten und Makrophagen

Interferone binden an die entsprechenden Rezeptoren von Nachbarzellen und induzieren eine Inhibition der Nukleinsäure- und Proteinsynthese. Das Zellwachstum wird gehemmt, dadurch wird der Virusvermehrung der Boden entzogen. Gewisse Krebsarten werden ebenfalls durch Interferone gehemmt.

Immunität gegen Bakterien



Der Erfolg der Immunabwehr hängt zum grossen Teil davon ab, ob sie die bakterielle Zellwand erkennen und schädigen kann.

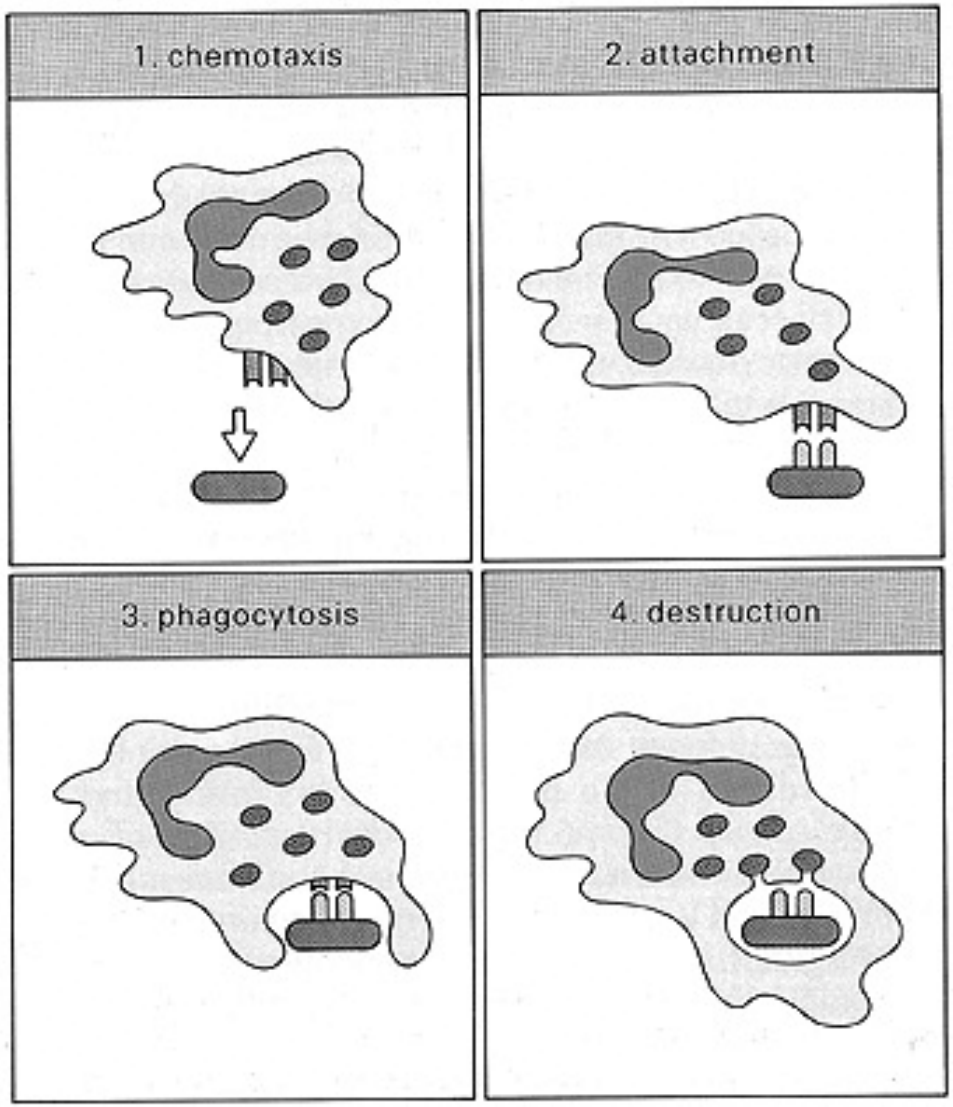
Proteine und Polysaccharide in den Strukturen der bakteriellen Zellwand sind deshalb wichtige Ziele für den Angriff.

Als Vorbereitung haften an den Zellwänden Antikörper und Bestandteile des Komplementystems: «Opsonisierung» erleichtert und fördert die Phagozytose durch die professionellen Phagozyten (Fresszellen).

Einfluss der opsonisierenden Antikörper und des Komplements C3b auf die Beseitigung von virulenten Bakterien aus dem Blut.

Nicht-opsonisierte Bakterien (uncoated) werden im Tierversuch relativ langsam entfernt (angeborene Immunität). Die Opsonisierung mit Antikörpern und Komplement beschleunigt den Prozess gewaltig. Tiere mit Komplementdefekten haben eine weniger effiziente Phagozytose.

Die 4 Hauptstufen der Phagozytose und des Killings



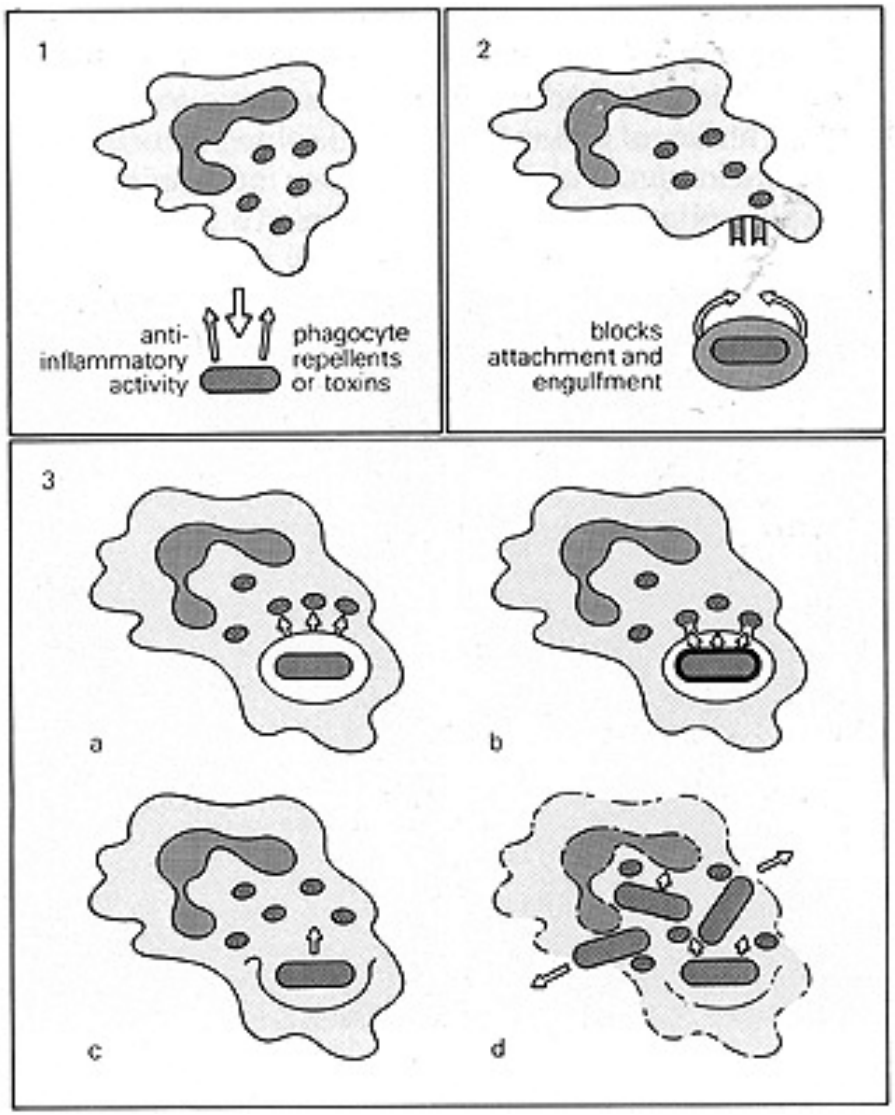
1 Granulozyten und Gewebemakrophagen werden beim Patroul- lieren im Gewebe oder auf Schleimhäuten chemotaktisch von Bakterien angezogen.

2 Die Phagozyten heften (adherieren) sich an die Bakterien mit Hilfe von C3b- und anderen Rezeptoren.

3 Die Bindung der Liganden and die Rezeptoren löst im Phago- zyten ein intrazelluläres Signal aus: Das Bakterium wird phago- zytiert: Bildung eines Phagosoms.

4 Lysosomen fusionieren mit dem Phagosom und setzen dabei mikrobizide Chemikalien und Proteine frei.

Verteidigungsstrategien von pathogenen und virulenten Bakterien



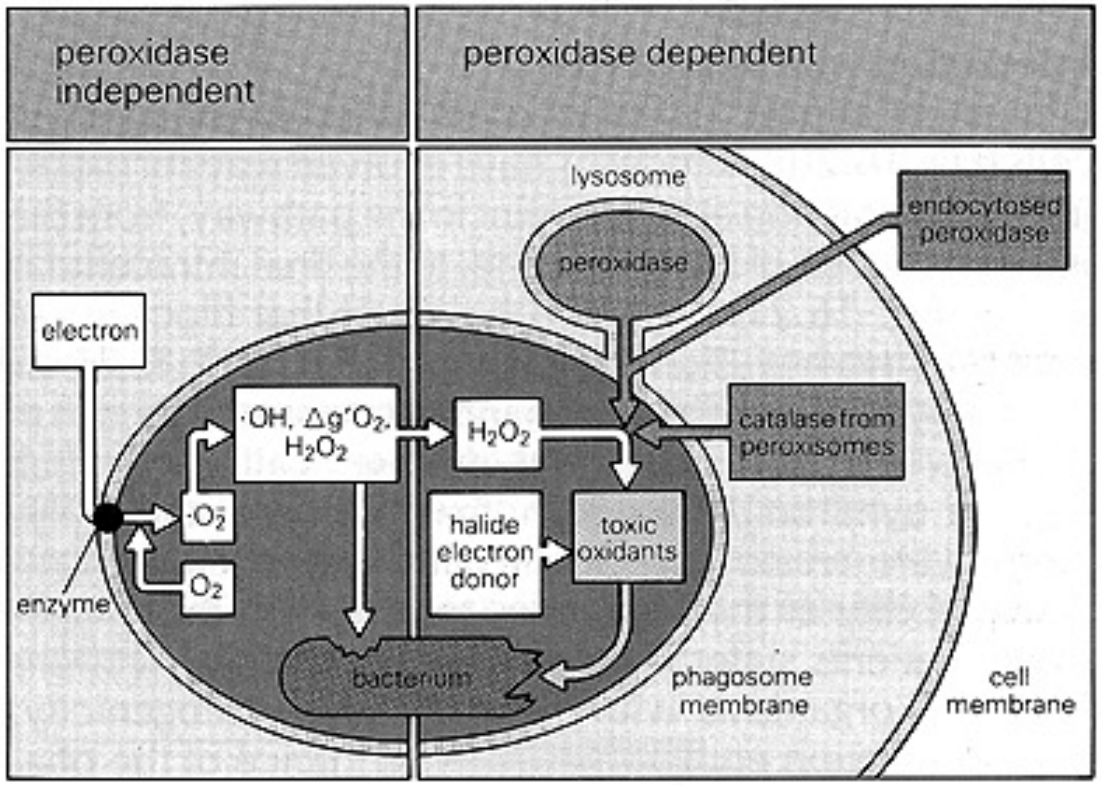
Einige Bakterienarten haben Strategien entwickelt, um den Killing-Mechanismen zu widerstehen.

1 Einige Bakterien lähmen bei Ankunft der Phagozyten deren Bewegung durch Toxine, bremsen die Entzündungsreaktion oder vermeiden die Ausscheidung chemotaktischer Stoffe.

2 Andere Bakterien verhindern die Adhäsion der Phagozyten durch Kapseln (Neisseria gonorrhoeae, Strepococcus pyogenes).

3 Wieder andere Bakterien können den Killing-Mechanismen im Phagozyt widerstehen: (a) Fusion des Lysosoms mit dem Phagosom wird verhindert (Mycobakterium tuberculosis), (b) Resistenz der Zellwand gegen die mikrobiziden Chemikalien und Proteine, (c) verlassen des Phagosoms ins Zytoplasma, wo die lysosomalen Substanzen nicht wirken können und (d) schliesslich können die Bakterien sich intrazellulär vermehren, was den Phagozyten schlieslich töten kann.

Chemische Kriegsführung im Mikromassstab



Oxidative Substanzen (aus Phago- und Lysosom)

Ein Enzym in der Phagosomenmembran reduziert Sauerstoff zu Superoxidanion. Daraus entstehen Hydroxyl-Radikale, Singlett- Sauerstoff und Sauerstoffperoxid. Alle diese Sauerstoffderivate sind toxisch. Für diese Reaktionen ist die Fusion mit dem Lysosom nicht erforderlich.

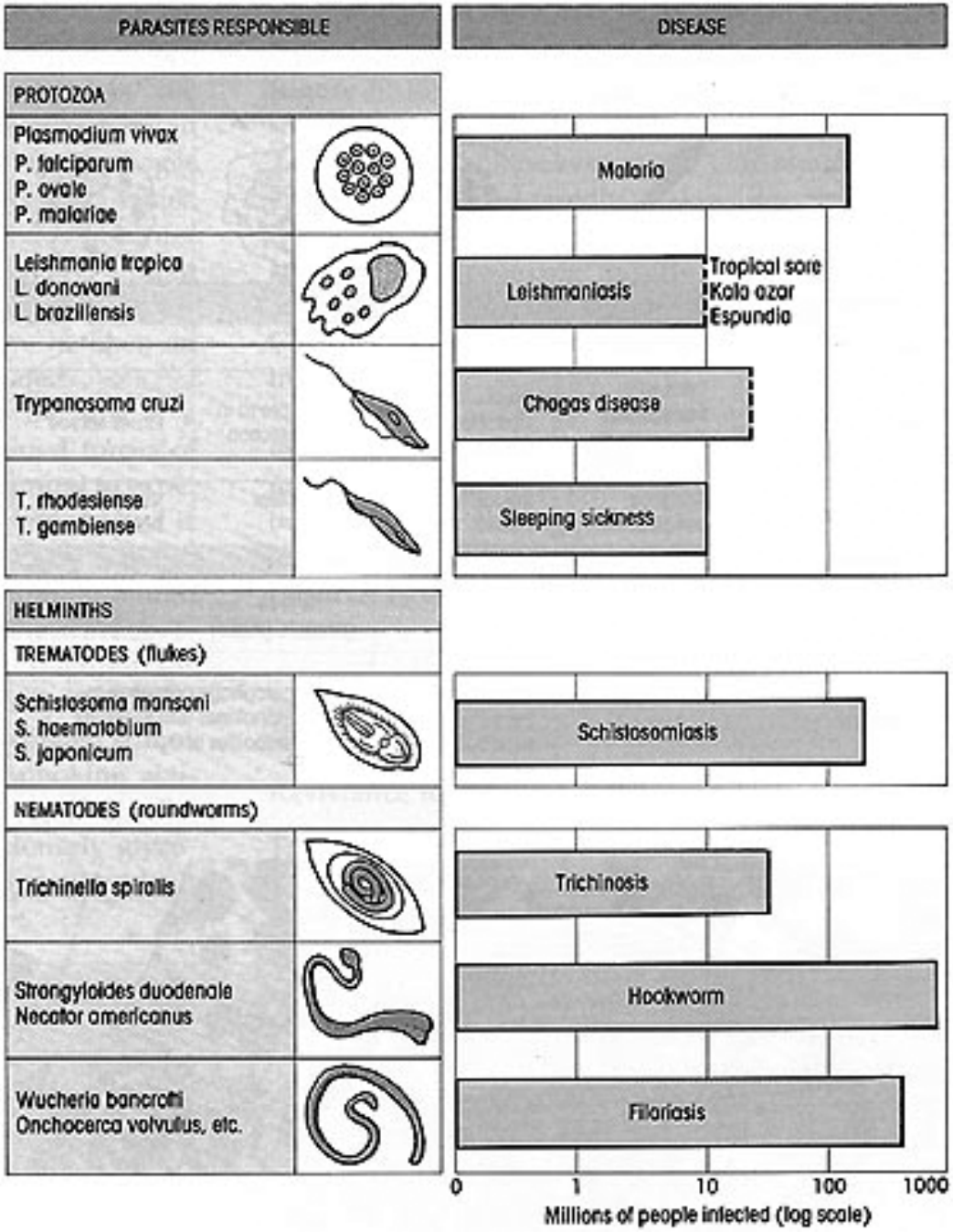
Mikrobizide Proteine (aus dem Lysosom)

Lysozym (löst bakterielle Zellwand auf)

Lactoferrin (reduziert die Konzentration des freien Eisens)

Cathepsin, kationische Proteine: Schädigen die bakterielle Membran

Protozoen und Würmer: Die Geisseln der Menschheit



Immunität gegen Pilze

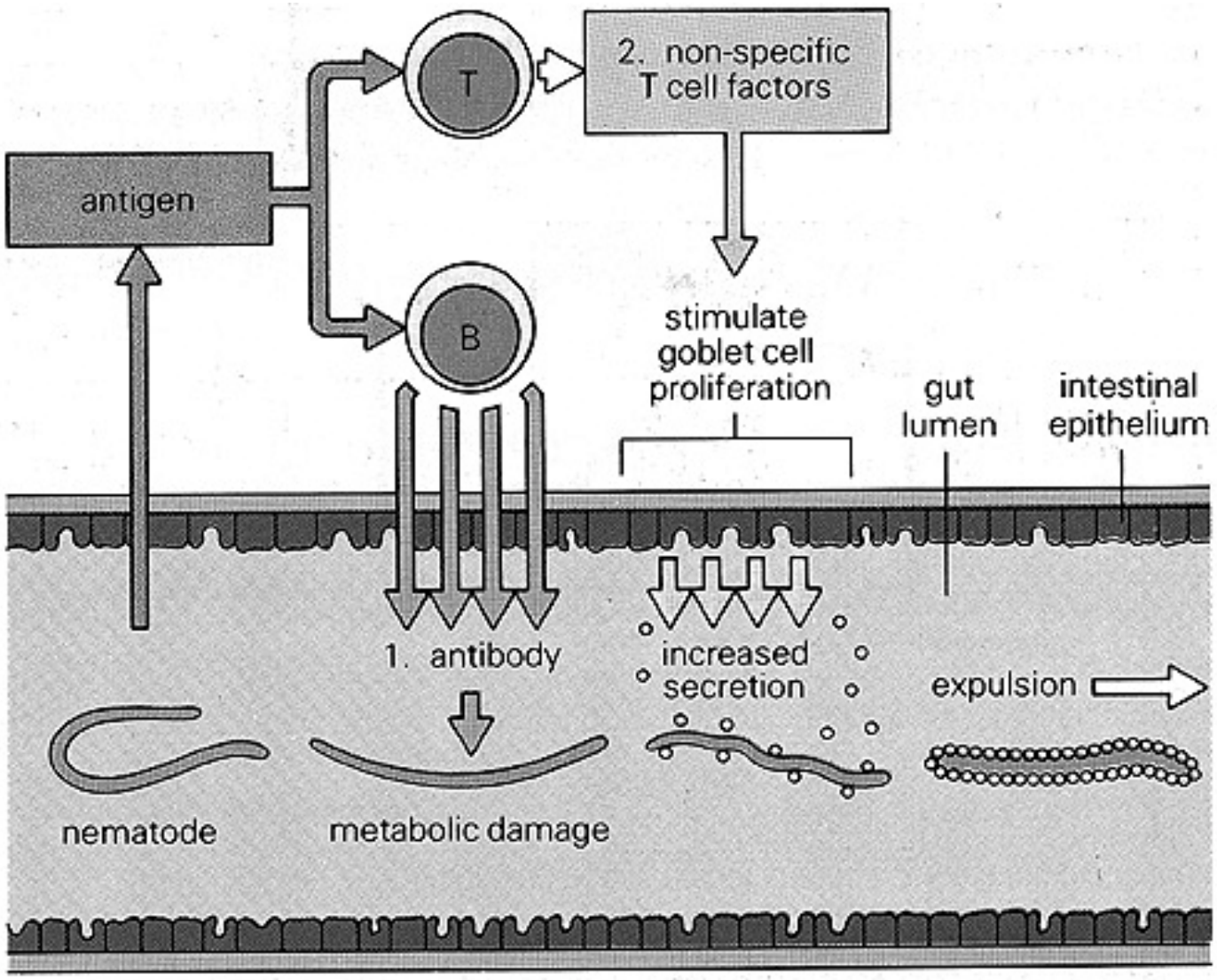
Die Abwehr von Pilzinfektionen wird am wenigsten gut verstanden.

Soweit man herausgefunden hat, sind T-Zellen in Zusammenarbeit mit Makrophagen wirksam.

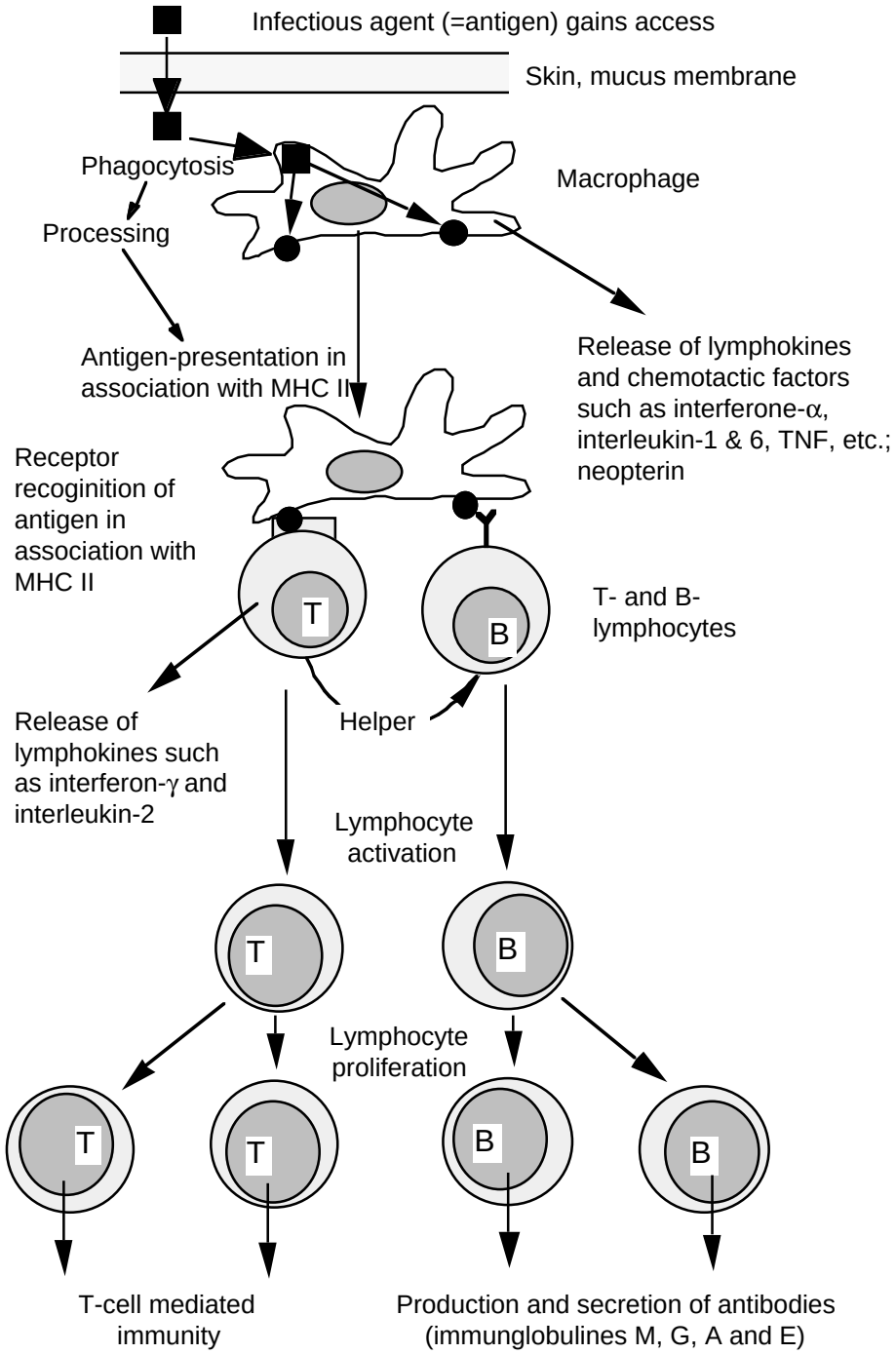
Immunität gegen Würmer

Abstossung von Spulwürmern aus dem Darm:

Die Abstossung einiger Darmwürmer beginnt nach einigen Wochen und ist in 2 Phasen gegliedert:Sobald Wurmantigene durch B- und T-Zellen wahrgenommen werden, beginnen die B-Zellen mit der Produktion von Antikörpern (IgG) gegen die Würmer (1).



Die T-Zellen greifen die Würmer nicht direkt sondern indirekt über die Stimulation von Becherzellen der Darmschleimhaut an (unspezifische T-Zellfaktoren (2)), es resultiert eine stark erhöhte Schleimproduktion.

Schleimbeschichtete Würmer werden leichter vom Darm abgestossen.

Rückblick und Zusammenfassung