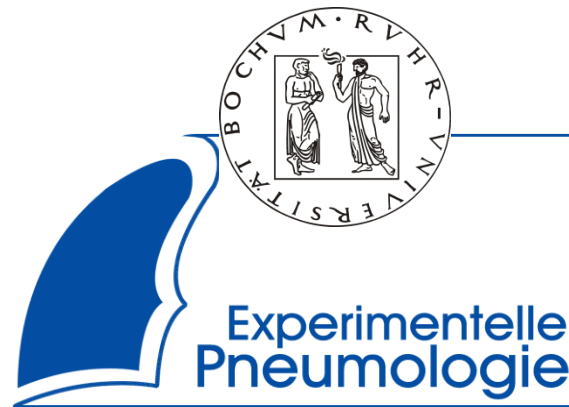


Grundlagen der Immunologie

5. Semester - Dienstags 11.15 Uhr
Ruhr-Universität Bochum, HMA 20



Allgemeine Infektionsimmunologie und Impfung

Albrecht Bufe

www.ruhr-uni-bochum/homeexpneu

Infektion

Übertragung, Haften-bleiben und Eindringen von Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen u.a.) in einen Makroorganismus (Pflanze, Tier, Mensch) und Vermehrung in ihm.

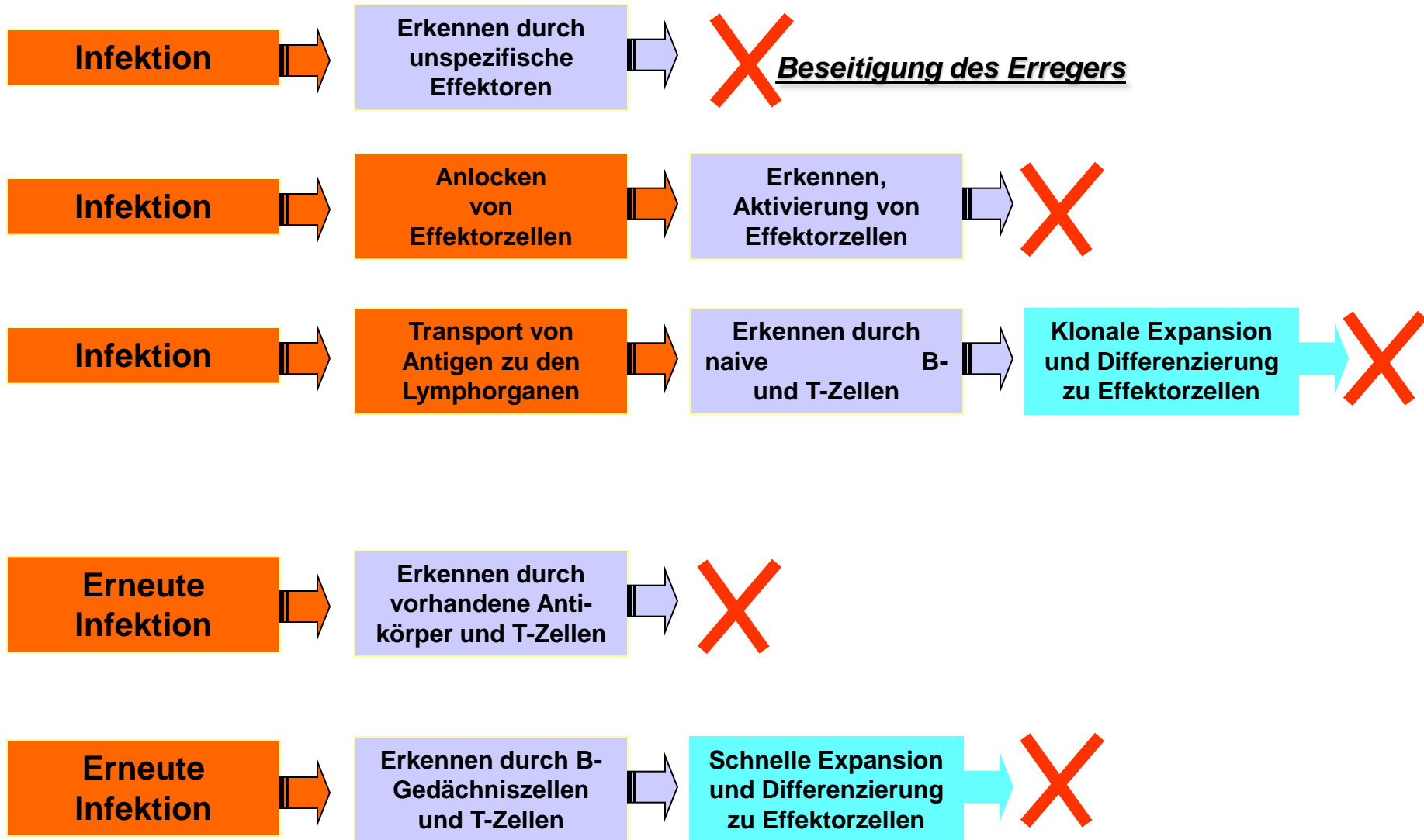
Infektion bildet die Voraussetzung für die Entstehung einer Infektionskrankheit

und wird von den infektiösen:

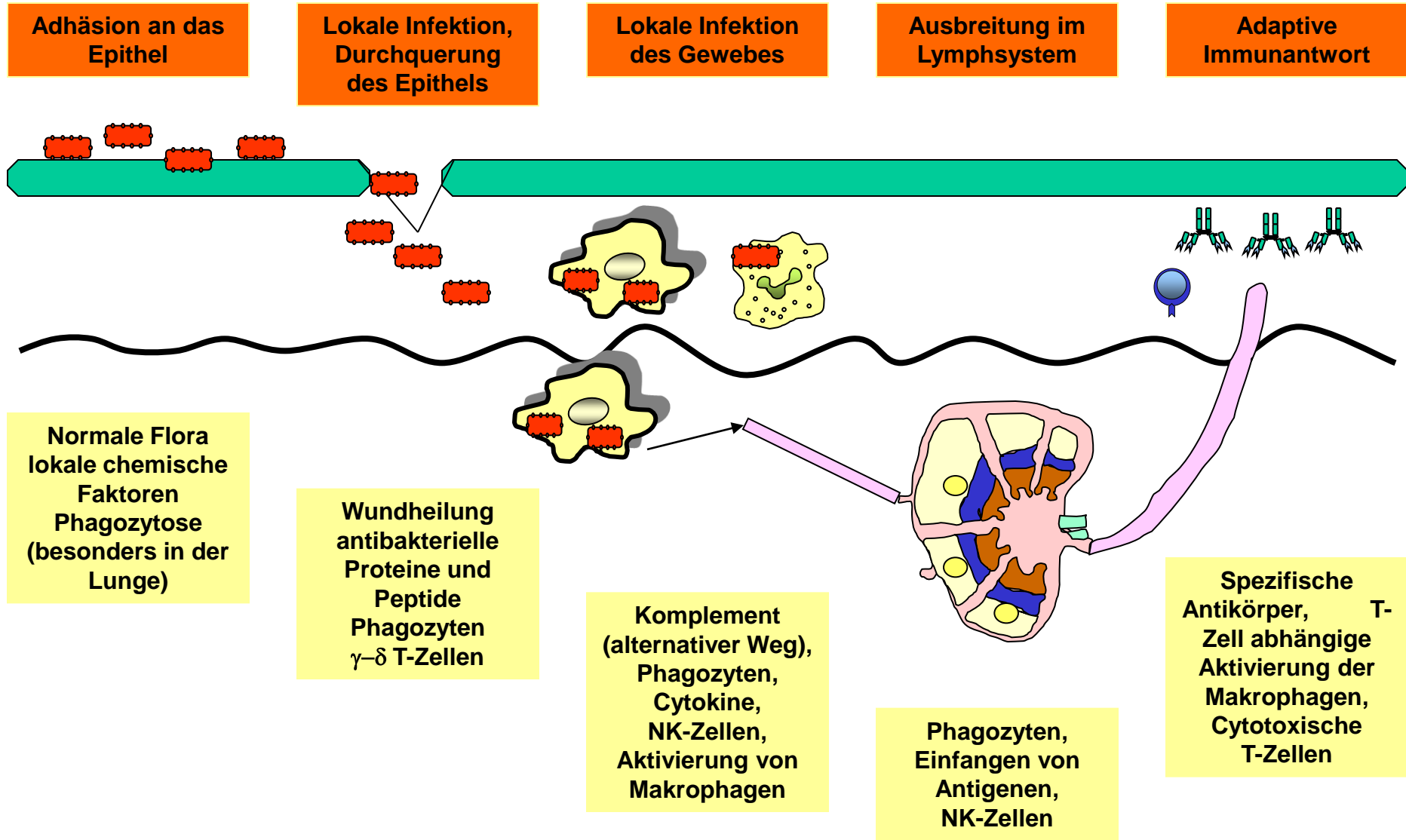
- Übertragbarkeit bzw. **Kontagiosität**,
- Haftfähigkeit bzw **Tenazität**,
- Eindringvermögen bzw. **Invasivität**,
- Vermehrungsvermögen bzw. **Vitalität**;

und pathogenen Eigenschaften des Mikroorganismus (Pathogenität) wesentlich bestimmt.

Prinzipielle Immunologische Prozesse bei Infektion



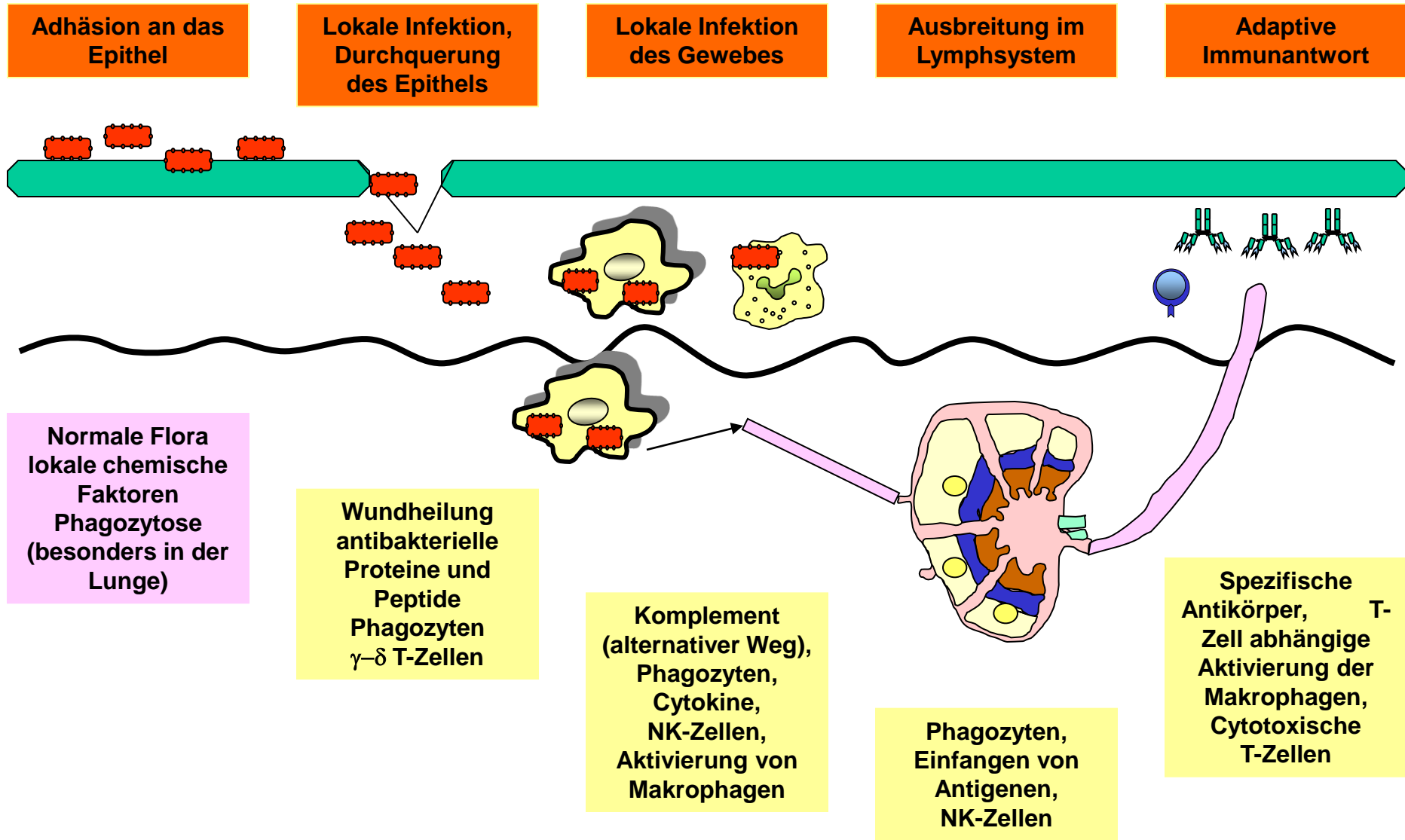
Immunologische Prozesse bei einer Infektion



Schädigungen durch Keime

Mechanismen	Direkte Gewebeschädigung			Indirekte Gewebeschädigung		
	Exotoxine	Endotoxine	Direkte Zellschädigung	Immunkomplexe	Antikörper gegen Wirtszellen	Zellvermittelte Immunität
Erreger	Streptococcus pyrogenes Staphylococcus aureus Corynebakterium Diphtheriae Clostridium tetani Vibrio cholerae	Eschrichia coli Haemophilus influenzae Salmonella typhi Shigella Pseudomonas aeruginosa Yersinia pestis	Variola Varizella zoster-Virus Hepatitis-B-Virus Poliovirus Masernvirus Influenzavirus Herpes-simplex-Virus	Hepatitis-B-Virus Streptococcus pyrogenes Treponema pallidum Die meisten akuten Infektionen	Streptococcus pyrogenes Mycoplasma pneumoniae	Mycobakterium tuberculosis Mycobakterium leprae HIV Borrelia burgdorferi Schistosoma mansoni Herpes-simplex-Virus
Erkrankung	Mandelentzündung Scharlach Furunkel Toxisches Schocksyndrom Lebensmittelvergiftung Diphtherie Tetanus Cholera	Gramnegative Sepsis Meningitis Pneumonie Typhus Bakteriellen Dysenterie Wundinfektion Pest	Pocken Windpocken Gürtelrose Hepatitis Poliomyelitis Masern Grippe Herpes labialis	Glomerulonephritis Nierenschäden durch sekundäre Syphilis	Rheumatische Fieber, Hämolytische Anämie	Tuberkulose Lepra AIDS Lyme-Borreliose Schistosomiasis Keratitis

Immunologische Prozesse bei einer Infektion



Epitheliale Infektionsbarrieren

mechanisch



Tight junctions

Luft- und Flüssigkeitsströme entlang der Epithelien

Zilienbewegung

chemisch



Fettsäuren (Haut)

Enzyme (Lysozym, Pepsin)

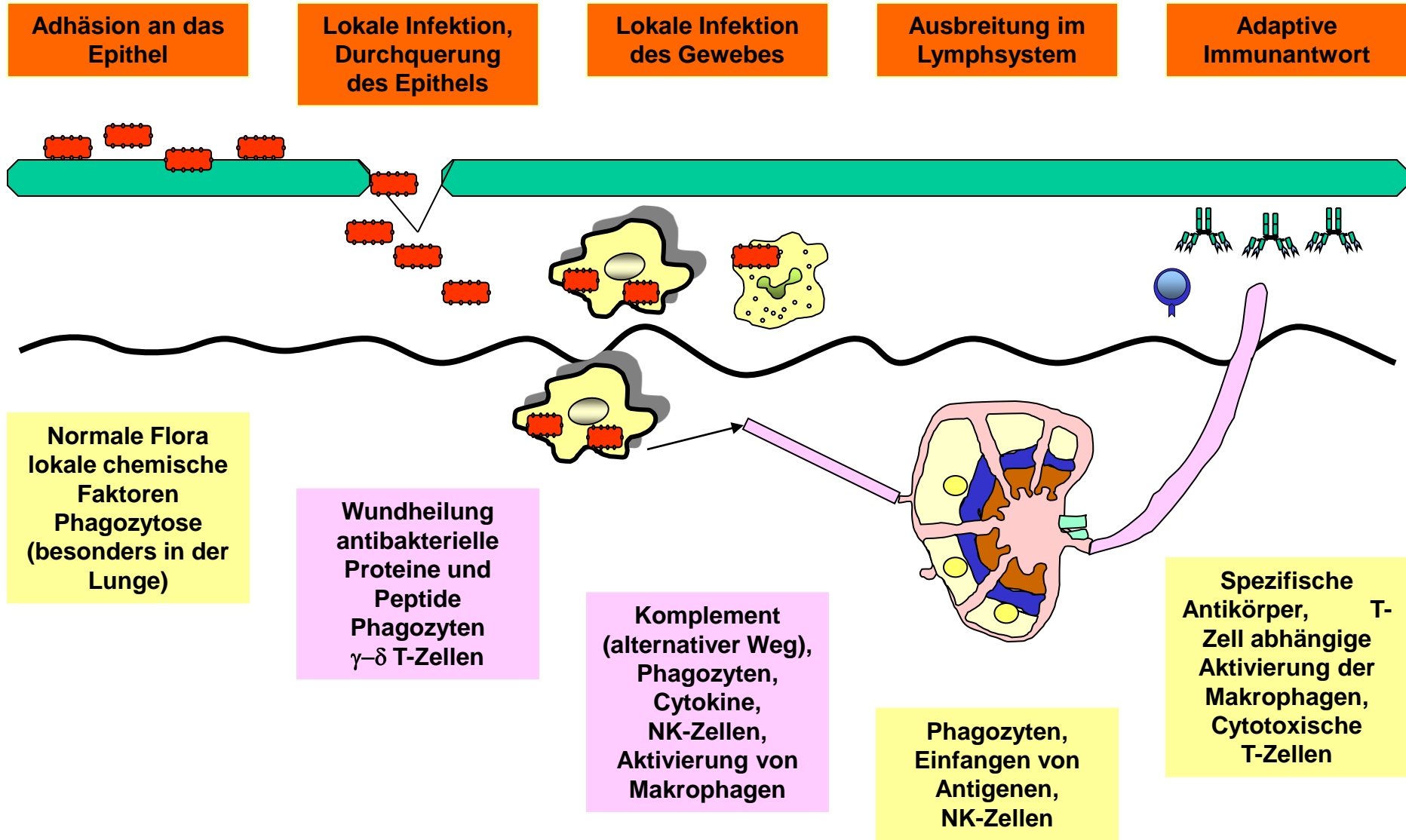
Antibakterielle Peptide

mikrobiologisch

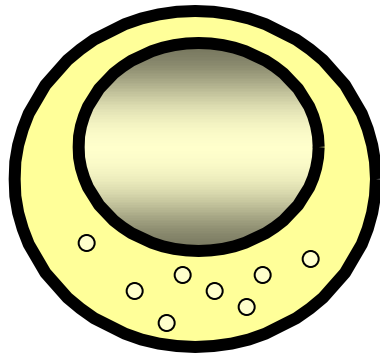


Normale Mikroflora (Konkurrenz um Nährstoffe, Antibakterielle Substanzen)

Immunologische Prozesse bei einer Infektion



Natürliche Killerzelle (NK-Zelle)



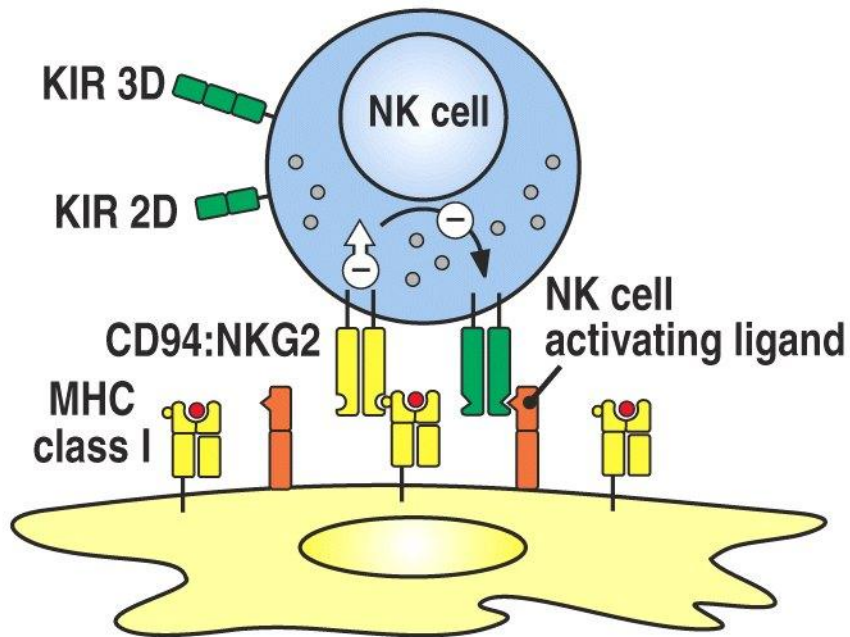
Funktion



**Freisetzung
lytischer Granula,
die virusinfizierte
Zellen und
Tumorzellen töten
können**

Nicht infizierte Zellen, die MHC-1 exprimieren, werden nicht getötet, infizierte Zellen geben über NKR-P1 (NK-Zell-Rezeptor) ein zusätzliches Signal an die NK-Zellen, die dann die infizierte Zelle lysieren.

MHCI-Moleküle auf normalen, nicht infizierten Zellen wird über „killer cell immunoglobulin-like receptors [KIRs]“ oder „lectin-like CD94:NKG2“ erkannt.



Unter diesen Umständen tötet die NK-Zelle die normale Zelle nicht.

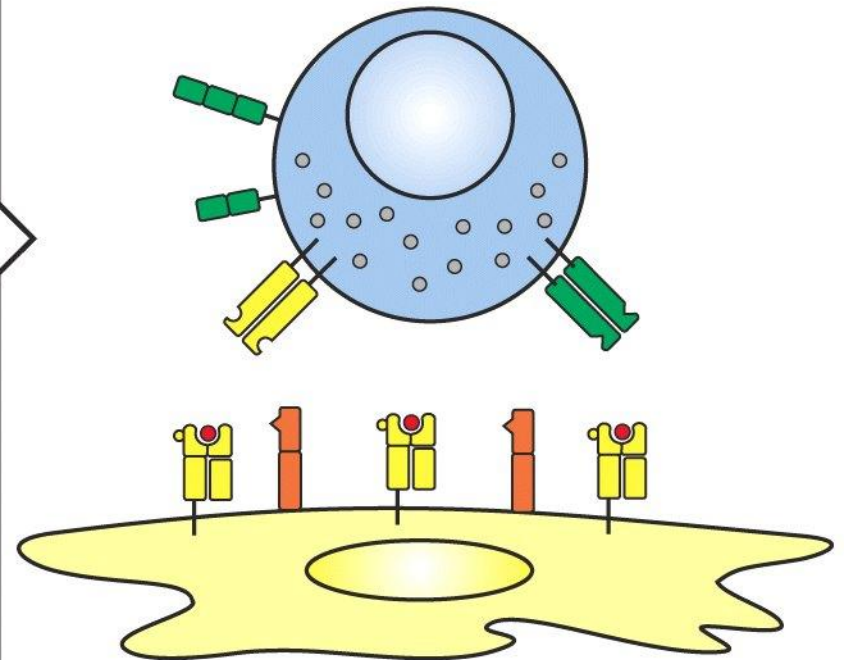


Figure 2-50 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Verändertes oder fehlendes MHC I Molekül kann nicht mehr an KIRs oder CD95 binden und kein NEGATIVES Signal auslösen. Die NK-Zelle wird jetzt aktiviert.

Die aktivierte NK-Zelle setzt Perforin und Granzym frei. So induziert sie eine Apoptose in der infizierten Zelle.

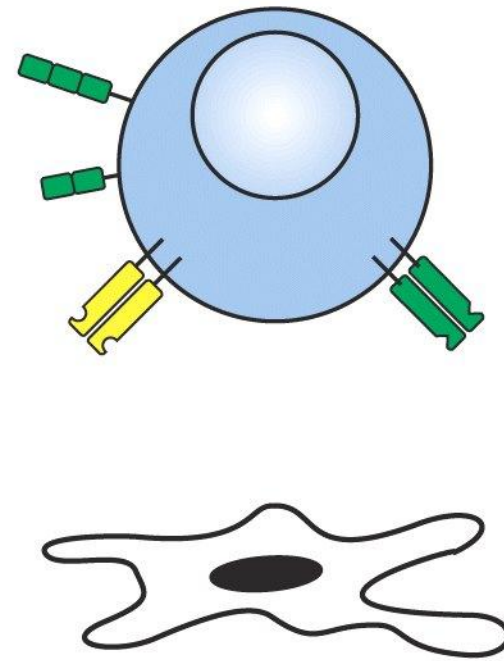
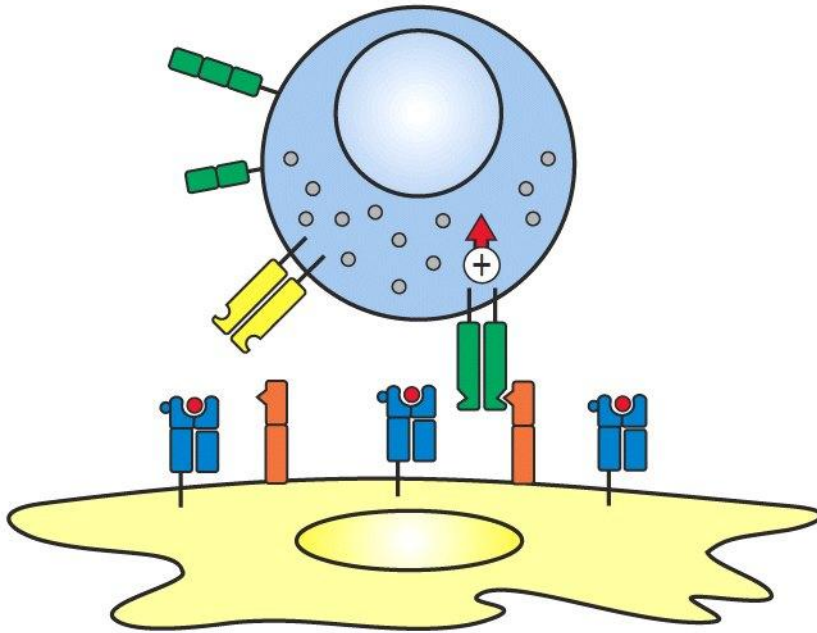
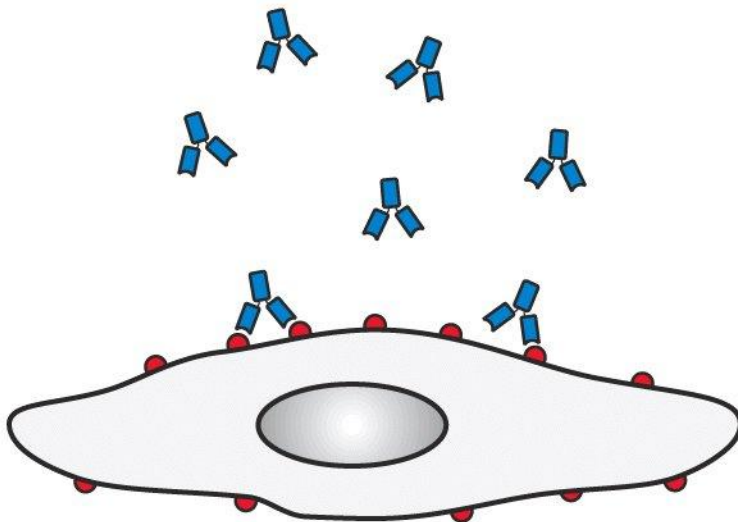
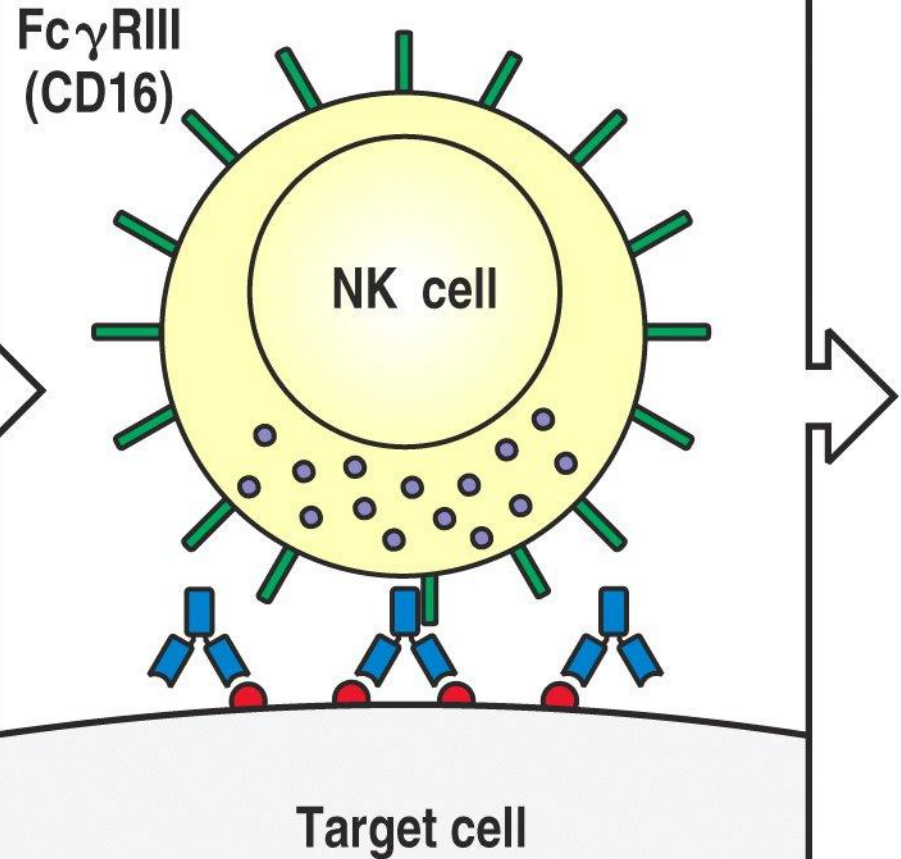


Figure 2-50 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

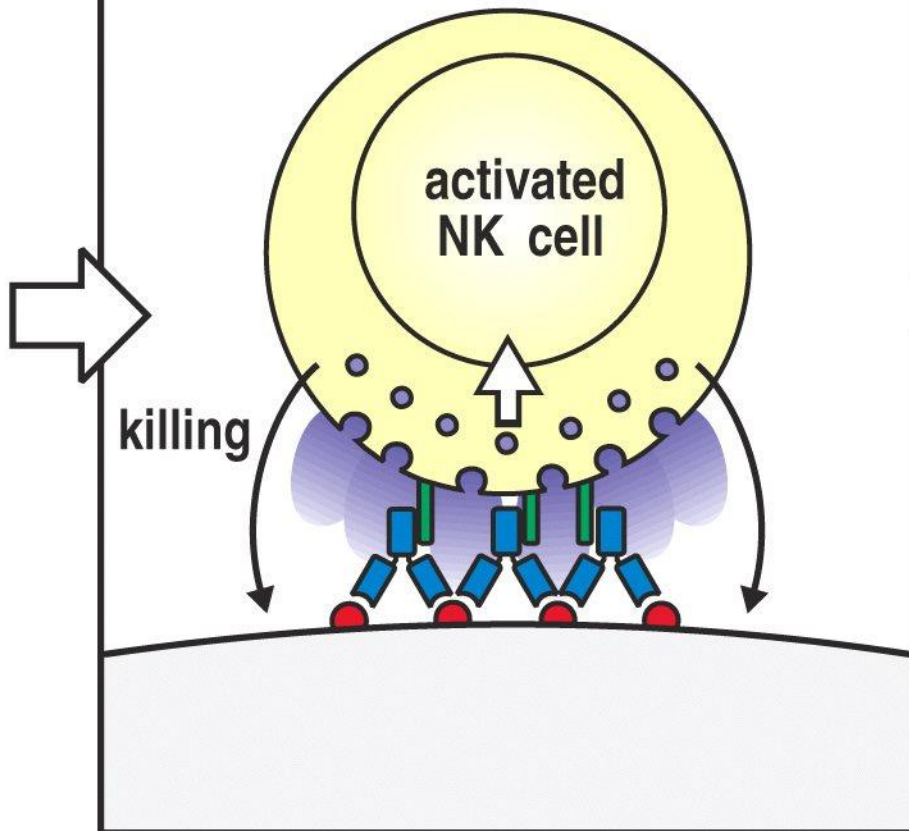
Antikörper binden an ein Antigen auf der Oberfläche einer Zielzelle



Fc Rezeptoren auf NK-Zellen erkennen die gebundenen Antikörper



Die Kreuzvernetzung der Fc-Rezeptoren aktivieren die NK-Zelle zum Töten der Zielzelle



Zielzelle wird durch Apoptose getötet



Figure 9-34 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Frequenz der Thymozyten nach Alter

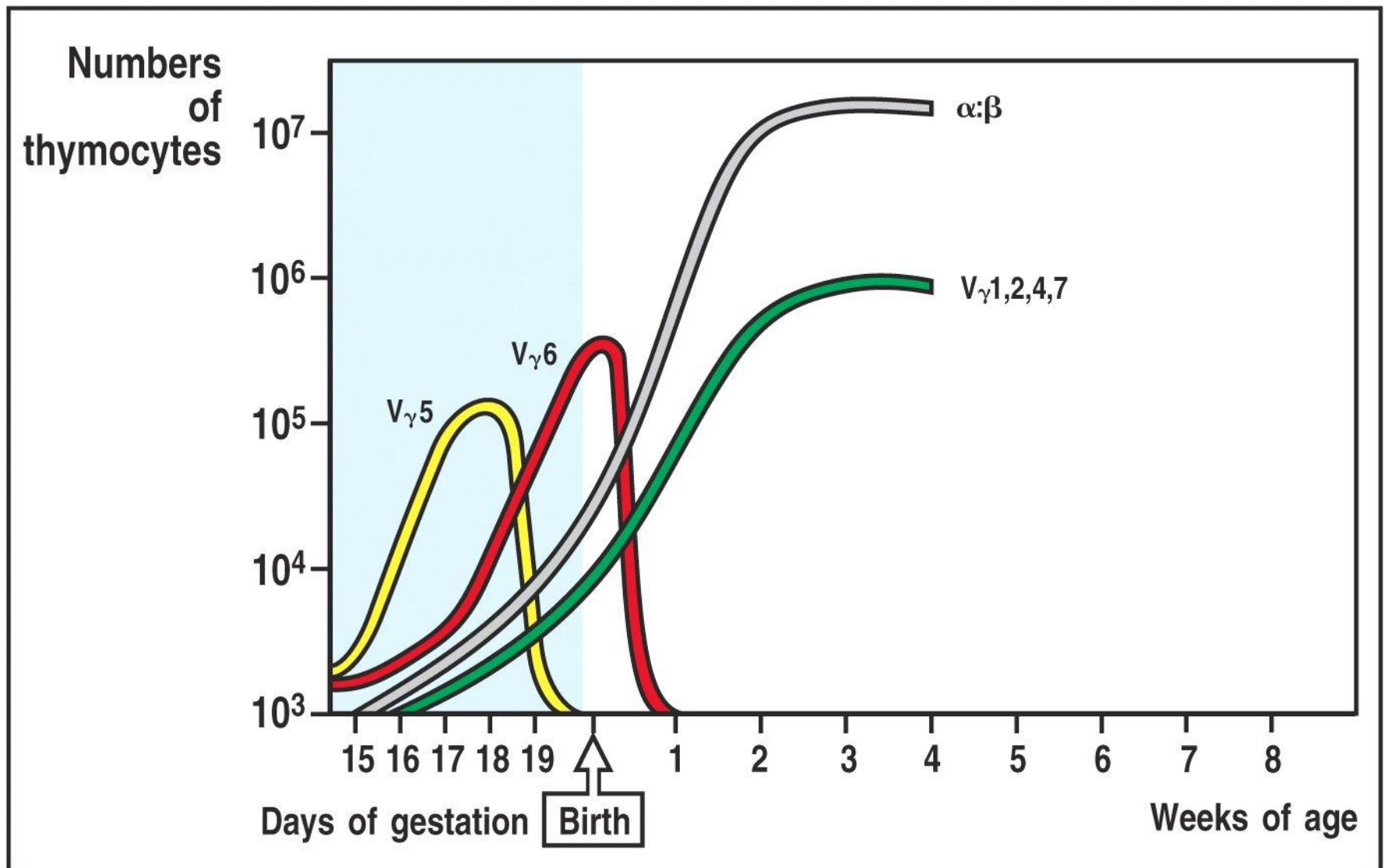


Figure 7-25 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

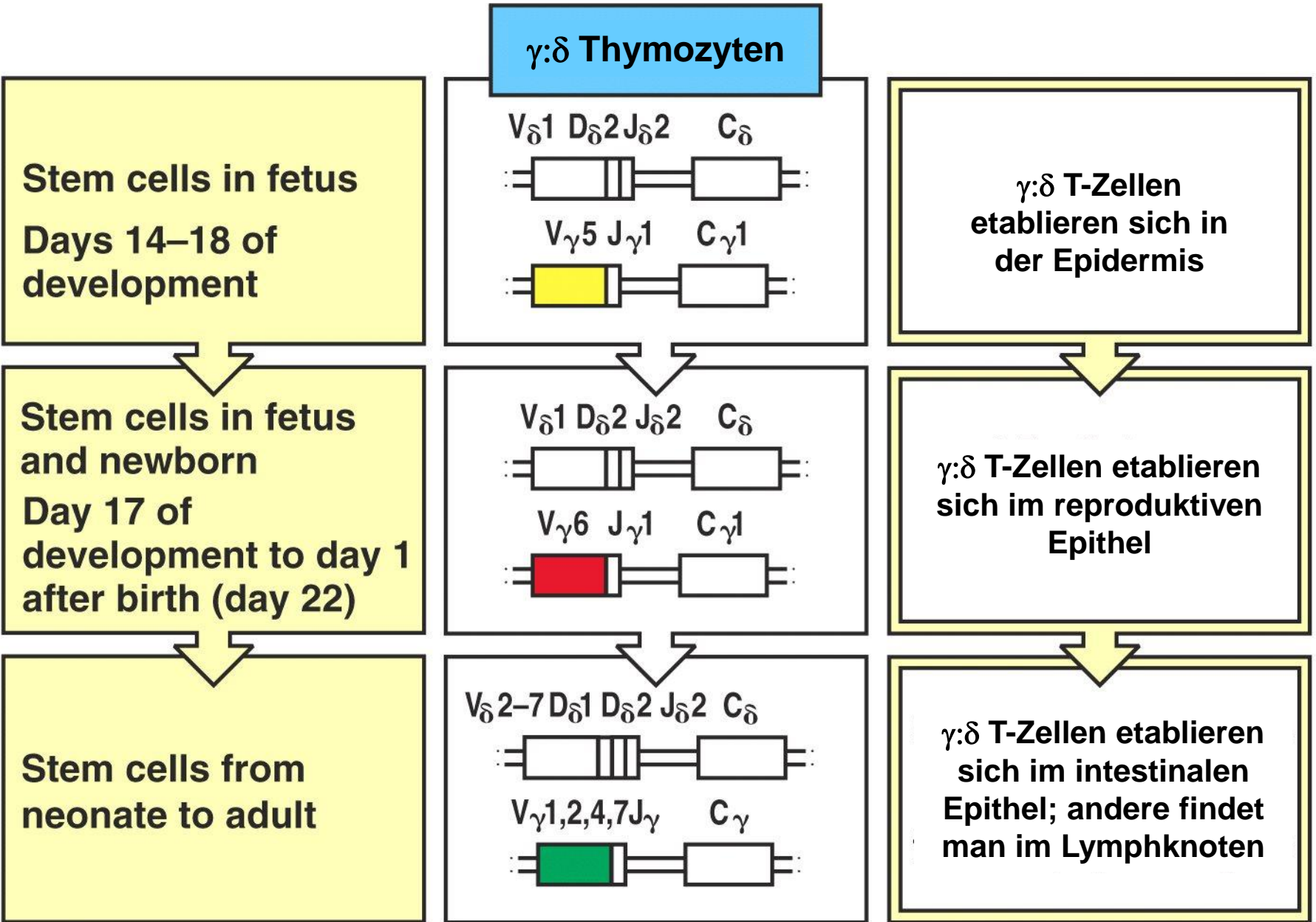
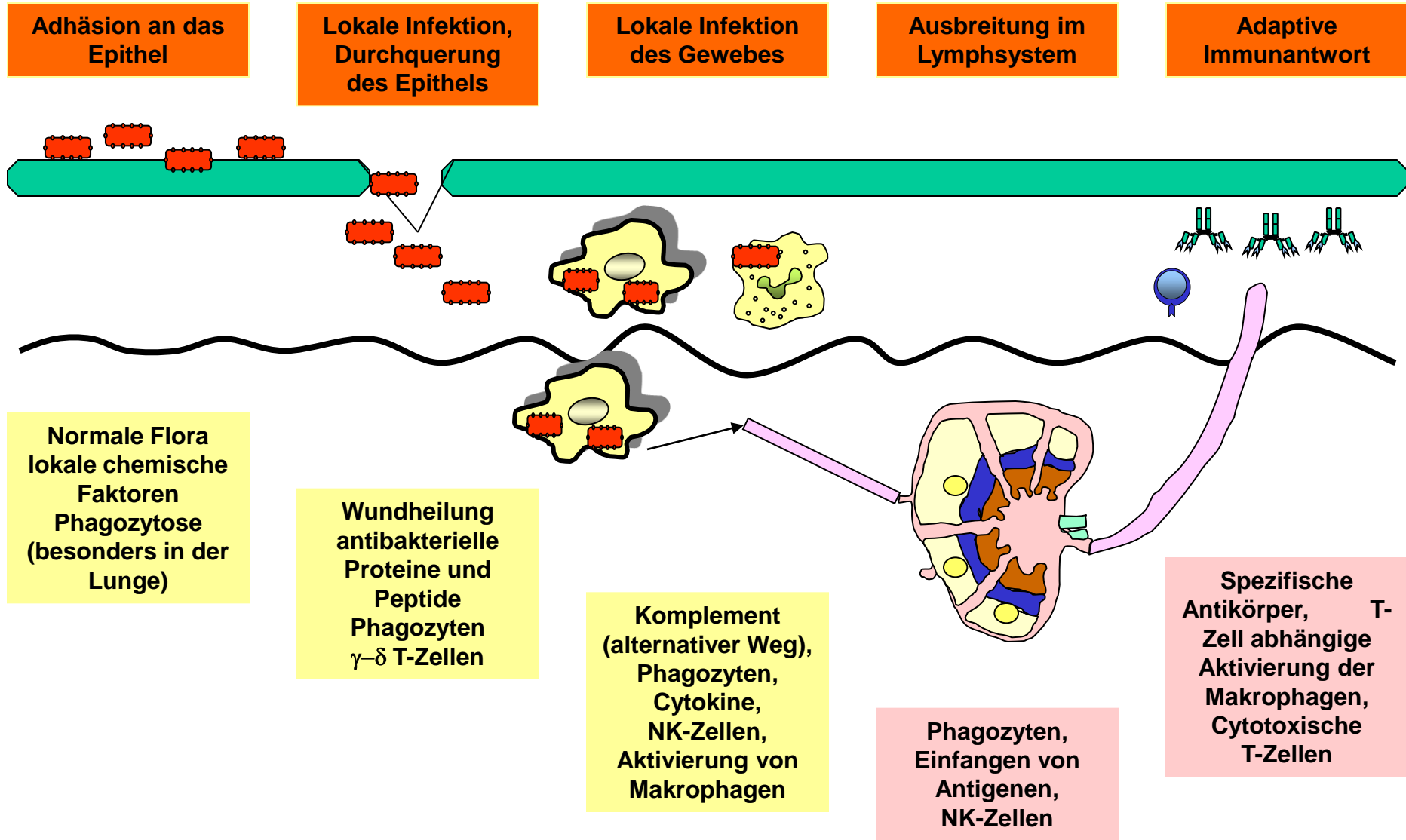
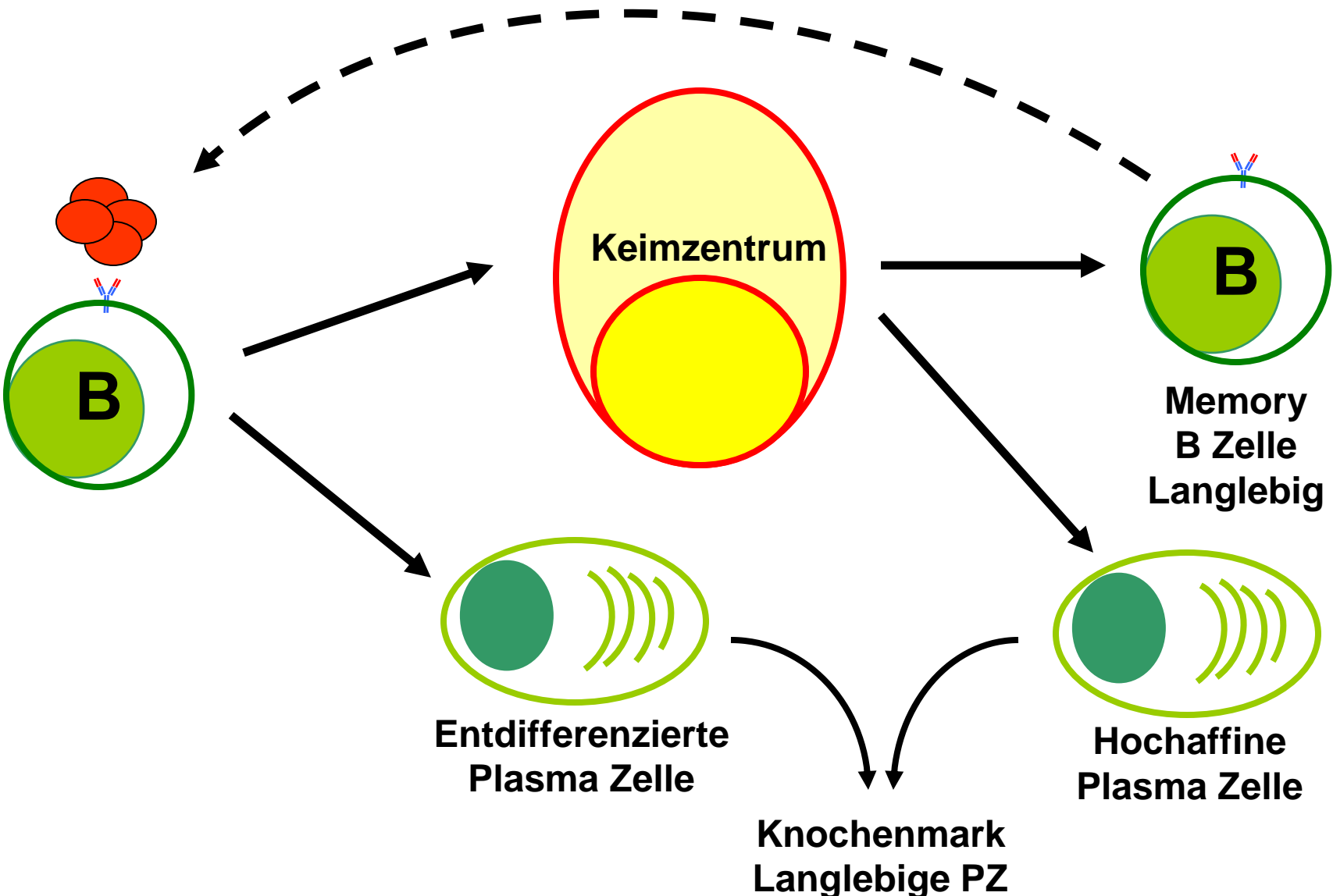


Figure 7-25 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Immunologische Prozesse bei einer Infektion



B Zell Differenzierung

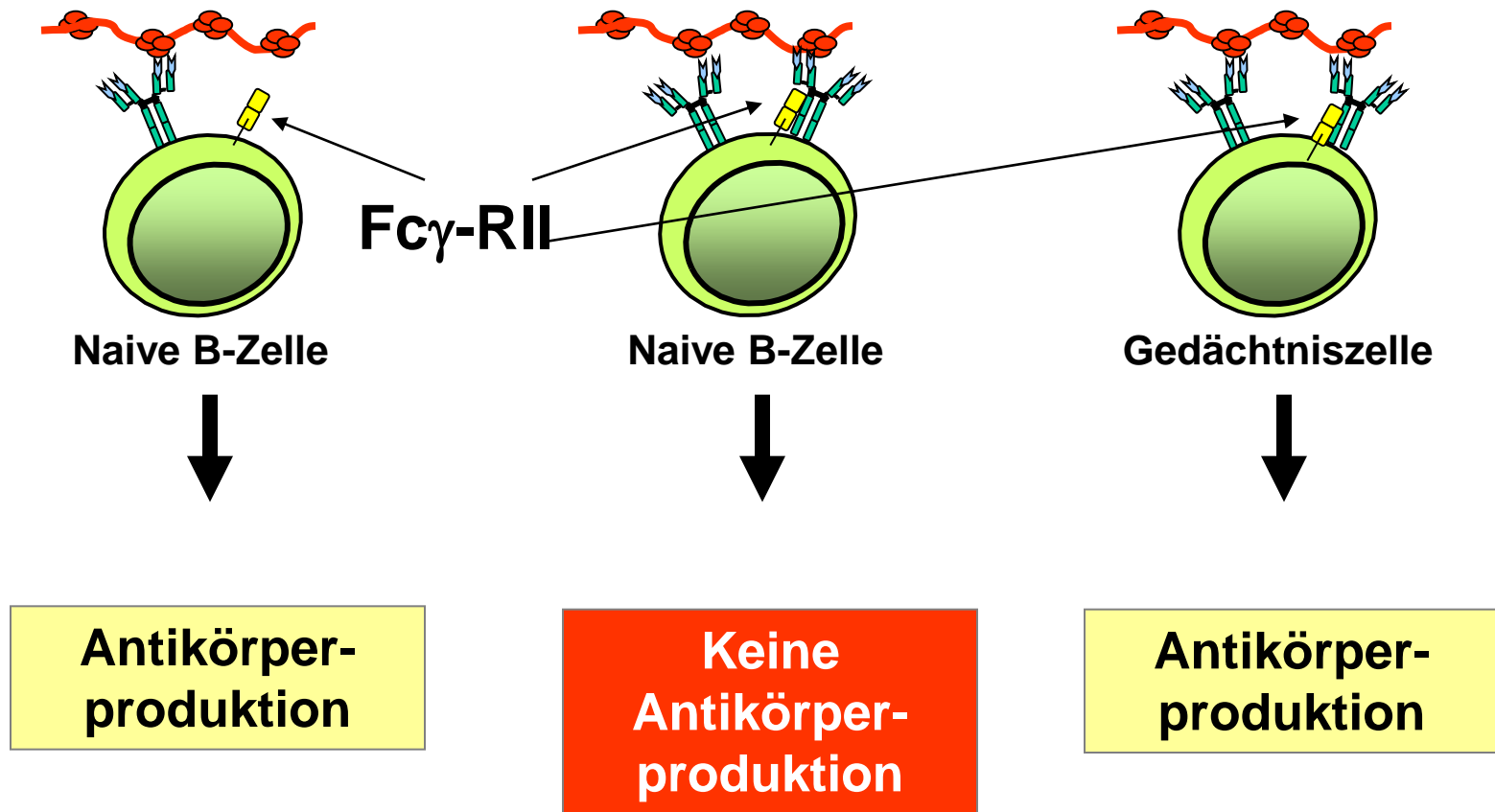


B Zell Gedächtnis

Sekundäre Antworten nach T Zell Hilfe sind:

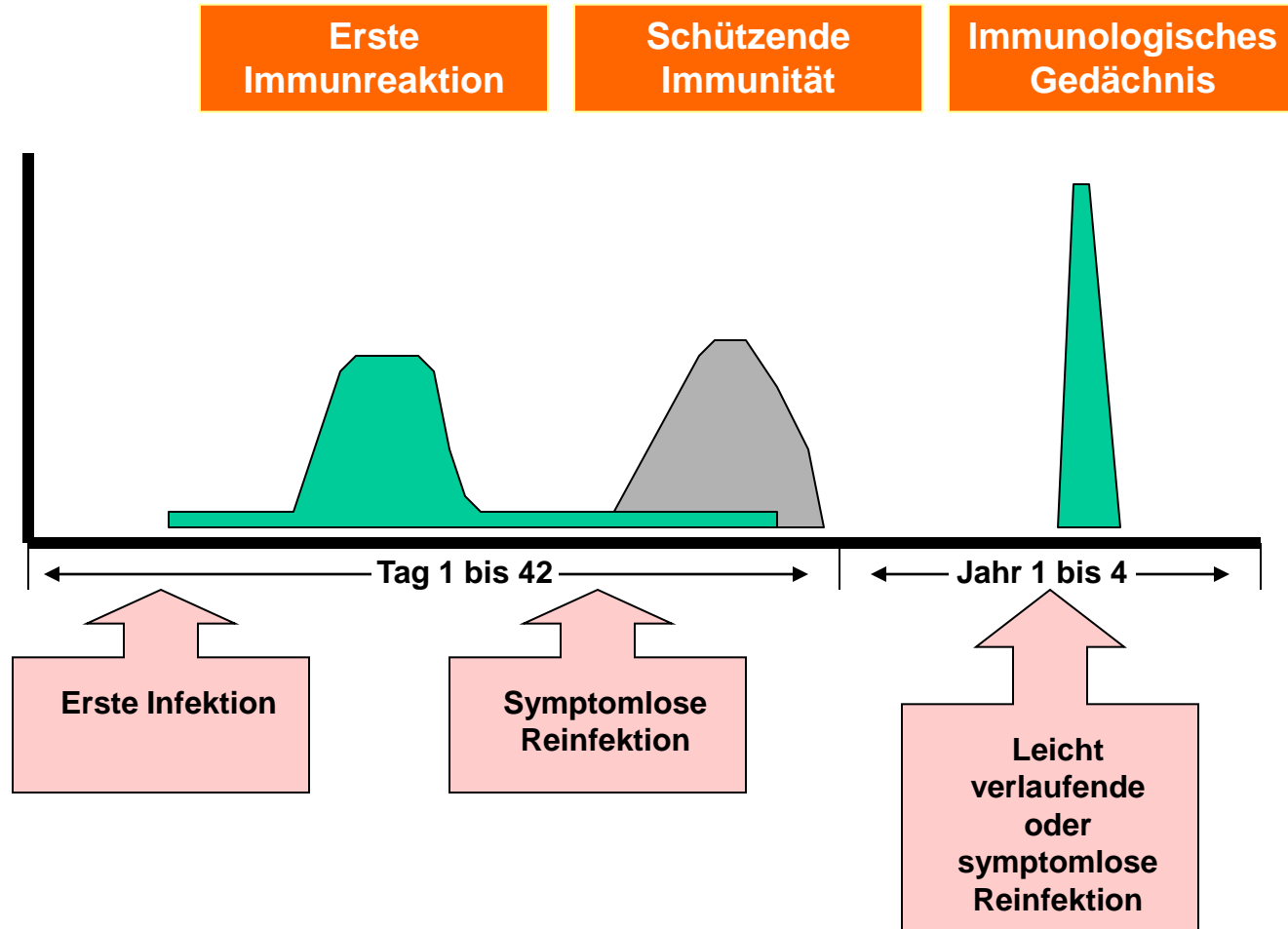
- Schneller/effizienter
 - Zirkulierende Antikörper bilden sofort Immunkomplexe
 - Memory B Zellen:
 - höhere Frequenz Antigen-spezifischer B Zellen
 - hohe Affinität
 - Memory T Zellen:
 - höhere Frequenz Antigen-spezifischer T Zellen
 - kein Priming notwendig
- Höhere Affinität
 - Keimzentrumsreaktion

Der Unterschied zwischen Aktivierung und Blockierung von naiven B-Zellen und der Reaktivierung von Gedächtniszellen.



Adaptive Immunität bei einer Infektion

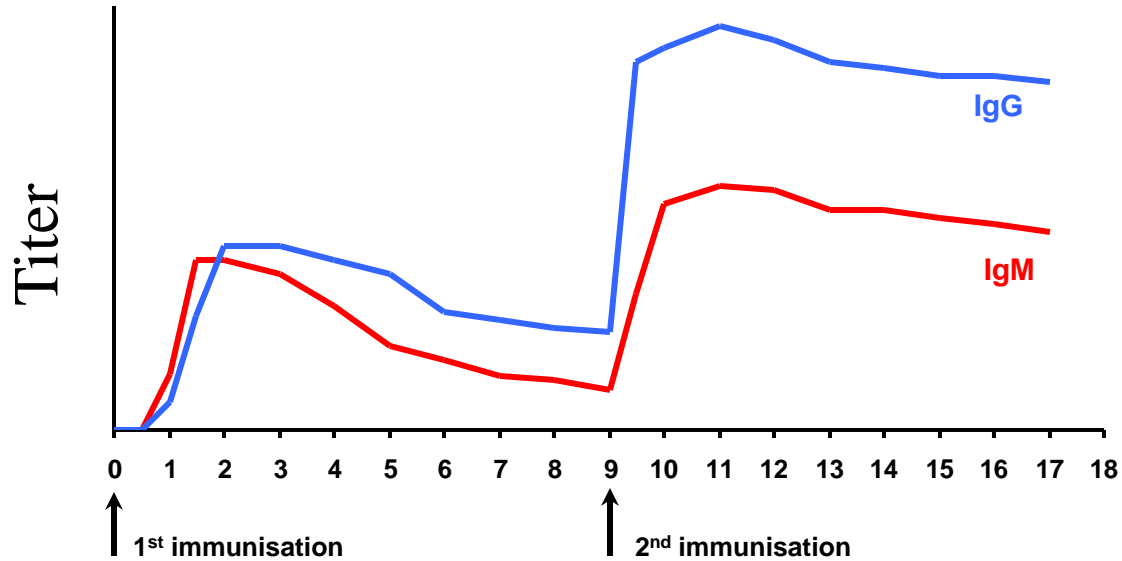
T-Zellen
und
Antikörper



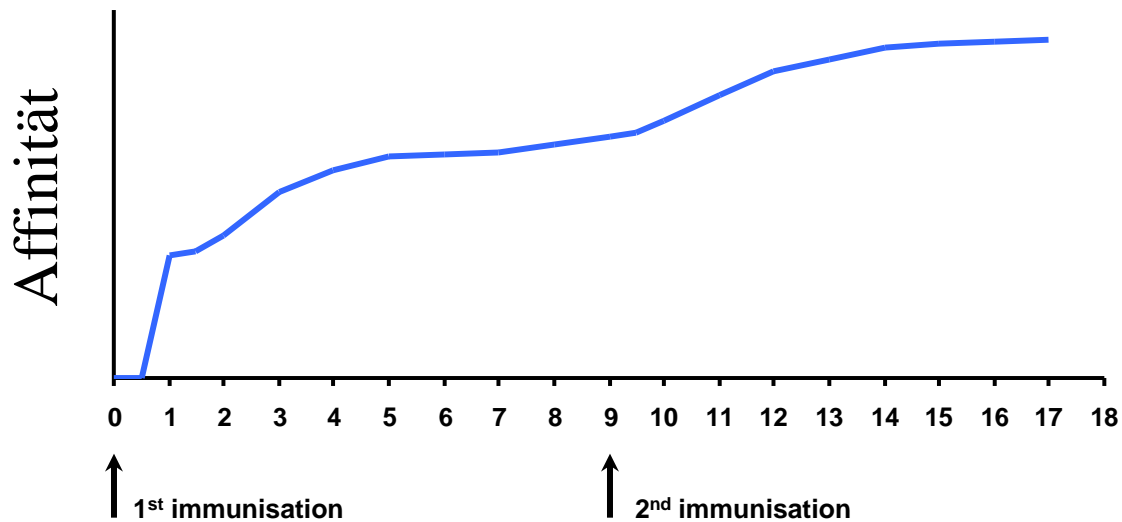
	B-Zell Antwort	
	Primärantwort Nicht immunisierter Spender	Sekundärantwort Immunisierter Spender
Frequenz B-Zellen	$1:10^4 - 1:10^5$	$1:10^2 - 1:10^3$
Isotypen	IgM > IgG	IgG, IgA
Affinität der Antikörper	Niedrig	Hoch
Somatische Hypermuation	Niedrig	Hoch

Figure 10-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

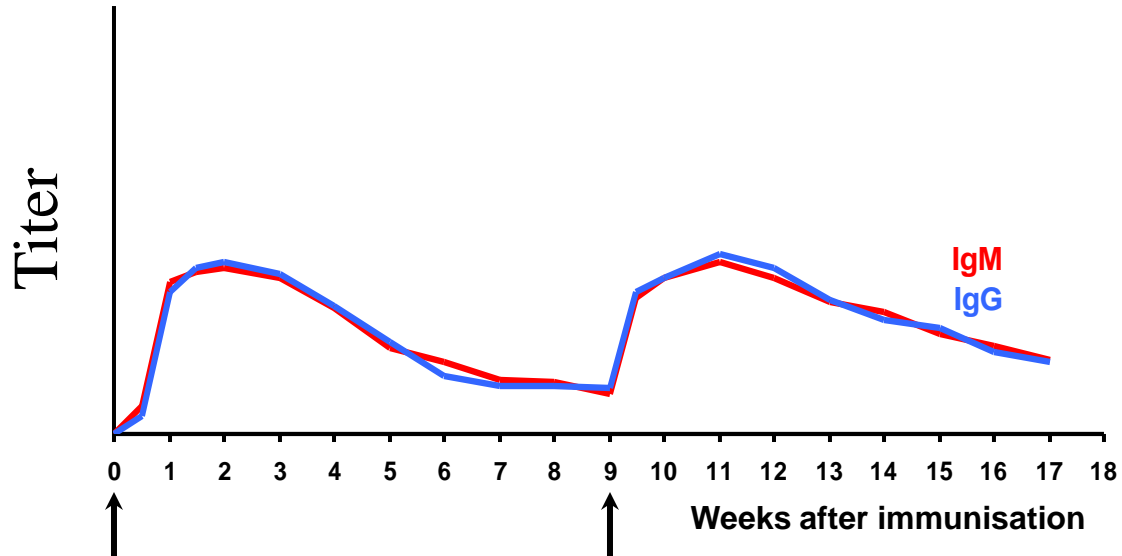
Antikörpertiter nach Thymus abhängigem Antigen



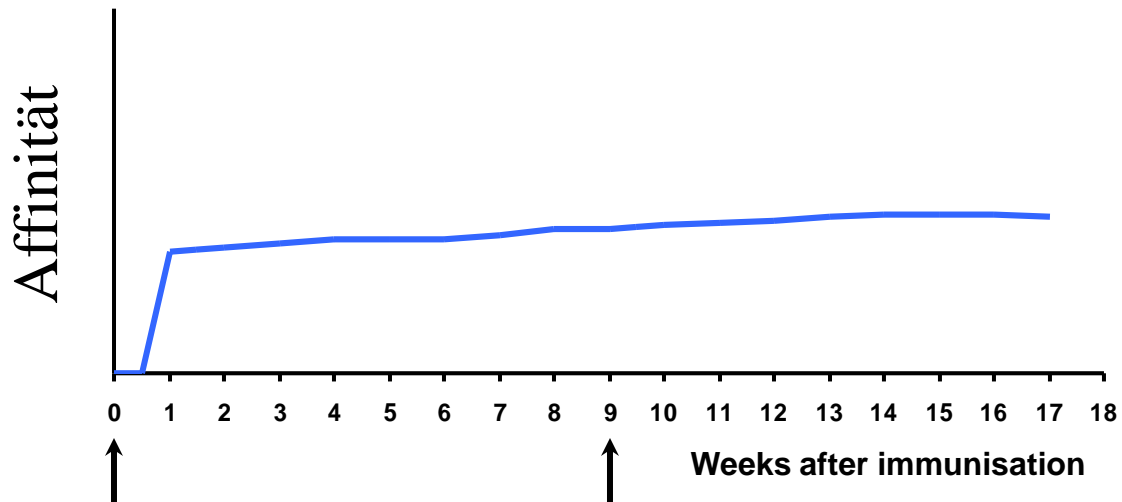
Antikörperaffinität nach Thymus abhängigem Antigen



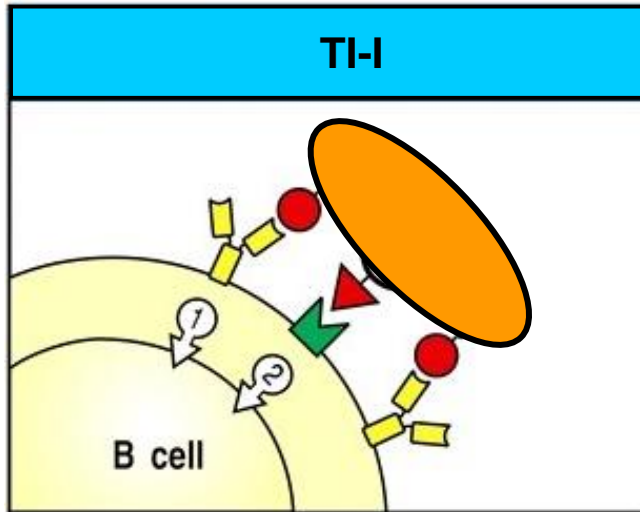
Antikörpertiter nach Thymus unabhängigem Antigen



Keine Affinitätserhöhung nach Thymus-unabhängigem Antigen



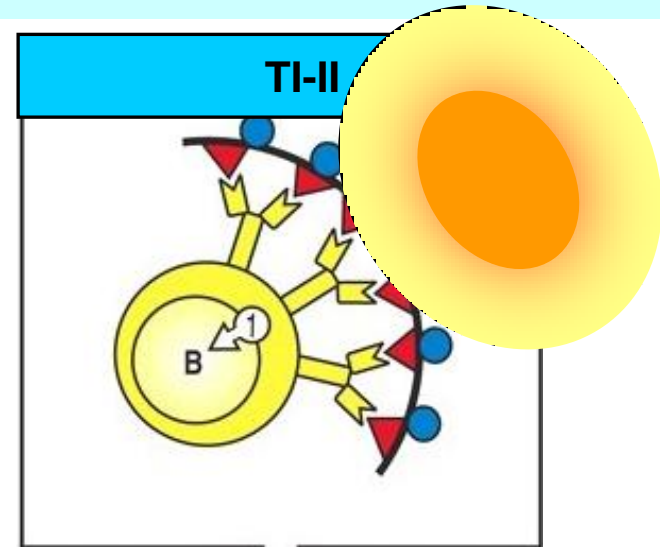
Thymus-unabhängige Antigene



Antigen-spezifisches Signal

B Zellrezeptor Ligation

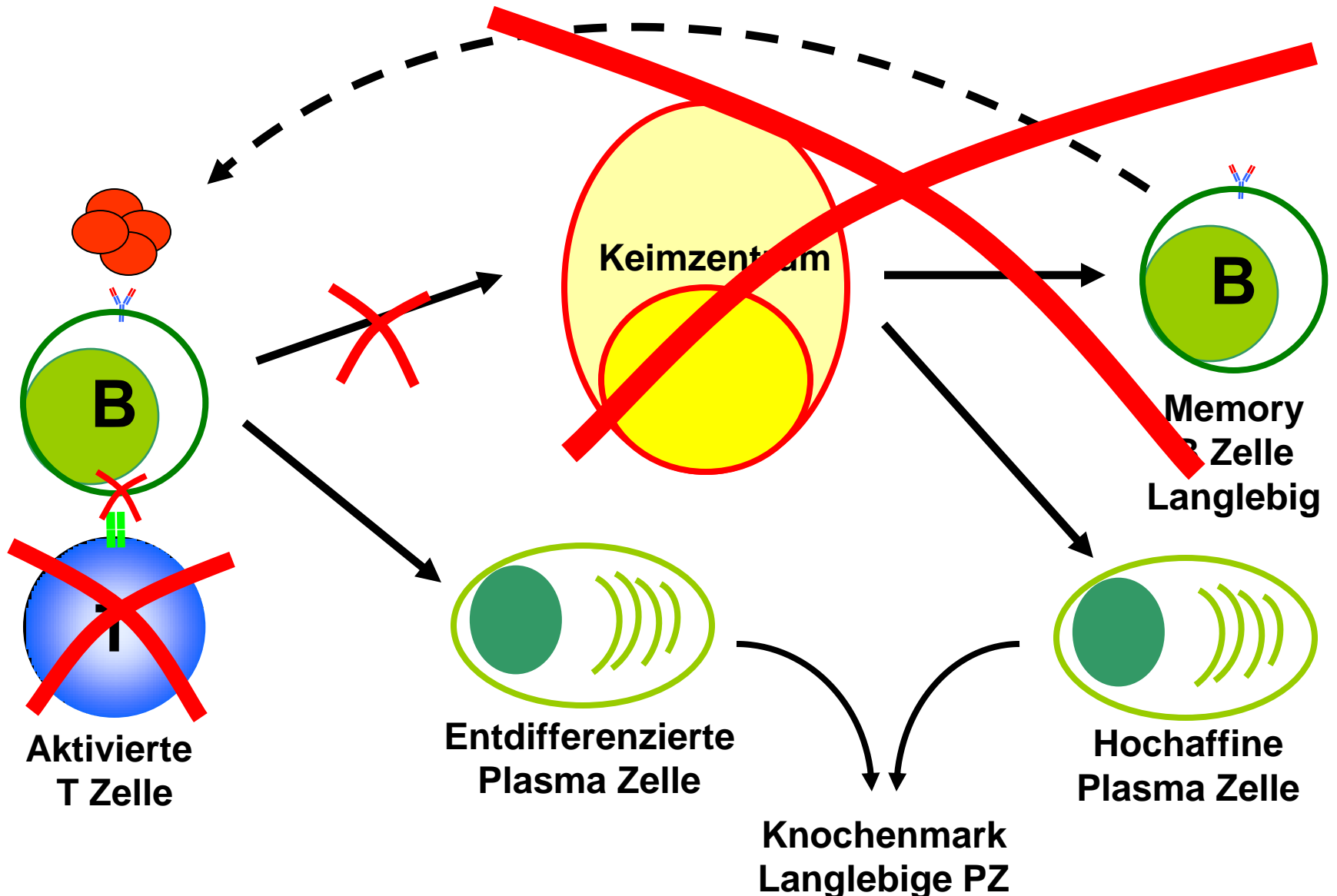
Kostimulatorisches Signal



**extreme B Zellrezeptor
Vernetzung**

- Toll-Like Receptors (TLR)**
- Lipopolysaccharid (LPS) – TLR-4**
- Flagellin – TLR-5**
- CpG DNA – TLR-9**

Thymus **un**abhängige B Zell Differenzierung



Impfung



Impfung (vaccination):

Schutzimpfung: Erzeugung einer Immunität zur individuellen und kollektiven Vorbeugung (Prävention) gegen Infektionskrankheiten

aktive
Immunsisierung



Antigen wird
verabreicht

Aktive Schutzimpfung:

künstliche
Erzeugung einer
abgeschwächten
Erkrankung durch
Einverleibung
vermehrungsfähiger,
virulenzabgeschwächter
Krankheitserreger
beziehungsweise
Impfkeime.

Passive Schutzimpfung:

Einspritzung von
Immunglobulin-
präparationen
(spezifische Antikörper)
oder Serum aktiv
immunisierter
Menschen
bzw. Tiere

passive
Immunsierung



Antikörper werden
verabreicht.

Tabelle 1: Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene
Empfohlenes Impfalter und Mindestabstände zwischen den Impfungen

Impfstoff/ Antigen- kombinationen	Alter in Monaten					Alter in Jahren					
	Geburt	2	3	4	11–14	15–23 siehe a)	5–6 siehe a)	9–11 siehe a)	12–17 siehe a)	ab 18	≥60
Tetanus		1.	2.	3.	4.		A	A	A	A ***###	
Diphtherie		1.	2.	3.	4.		A	A	A	A ***###	
Pertussis		1.	2.	3.	4.		A	A	A	A ***####	
Haemophilus influenzae Typ b		1.	2. c)	3.	4.						
Poliomyelitis		1.	2. c)	3.	4.			A			
Hepatitis B	d)	1.	2. c)	3.	4.			G			
Pneumokokken		1.	2.	3.	4.						S
Meningokokken						1. e) ab 12 Monate					
Masern, Mumps, Röteln (MMR)					1.	2.					
Varizellen					1.	2.		s. Tab. 2			
Influenza											S
Humane Papillomviren								SM			

Welchen Anforderungen muss ein Impfstoffe genügen ?

- **Zur Immunisierung gegen extrazelluläre Antigene müssen T-Helfer-Zellen aktiviert werden, die B-Zellen zur Antikörperproduktion stimulieren.**
- **Zur Immunisierung gegen intrazelluläre Antigene müssen zytotoxische T-Zellen aktiviert werden.**

Welchen Anforderungen muss ein Impfstoffe genügen ?

- **Zum Schutz vor Toxinen (und manchen intrazellulären Erregern) müssen bereits zu Beginn der Erkrankung Antikörper vorliegen, um eine wirksame Abwehr zu ermöglichen.**
- **Gewünscht ist ein besonderer Schutz an der Eintrittsstelle des Pathogens (oft: Schleimhäute → Aktivierung von IgA-Antikörpern).**

Welchen Anforderungen muss ein Impfstoffe genügen ?

- **T-Zellen und Antikörper müssen sich gegen die richtigen Erkennungsstellen richten.**
- **Sicherheit (geringe Nebenwirkungen), Erzeugung langlebiger Gedächtniszellen, Impfschutz bei einem hohen Prozentsatz der Geimpften, günstiger Preis.**

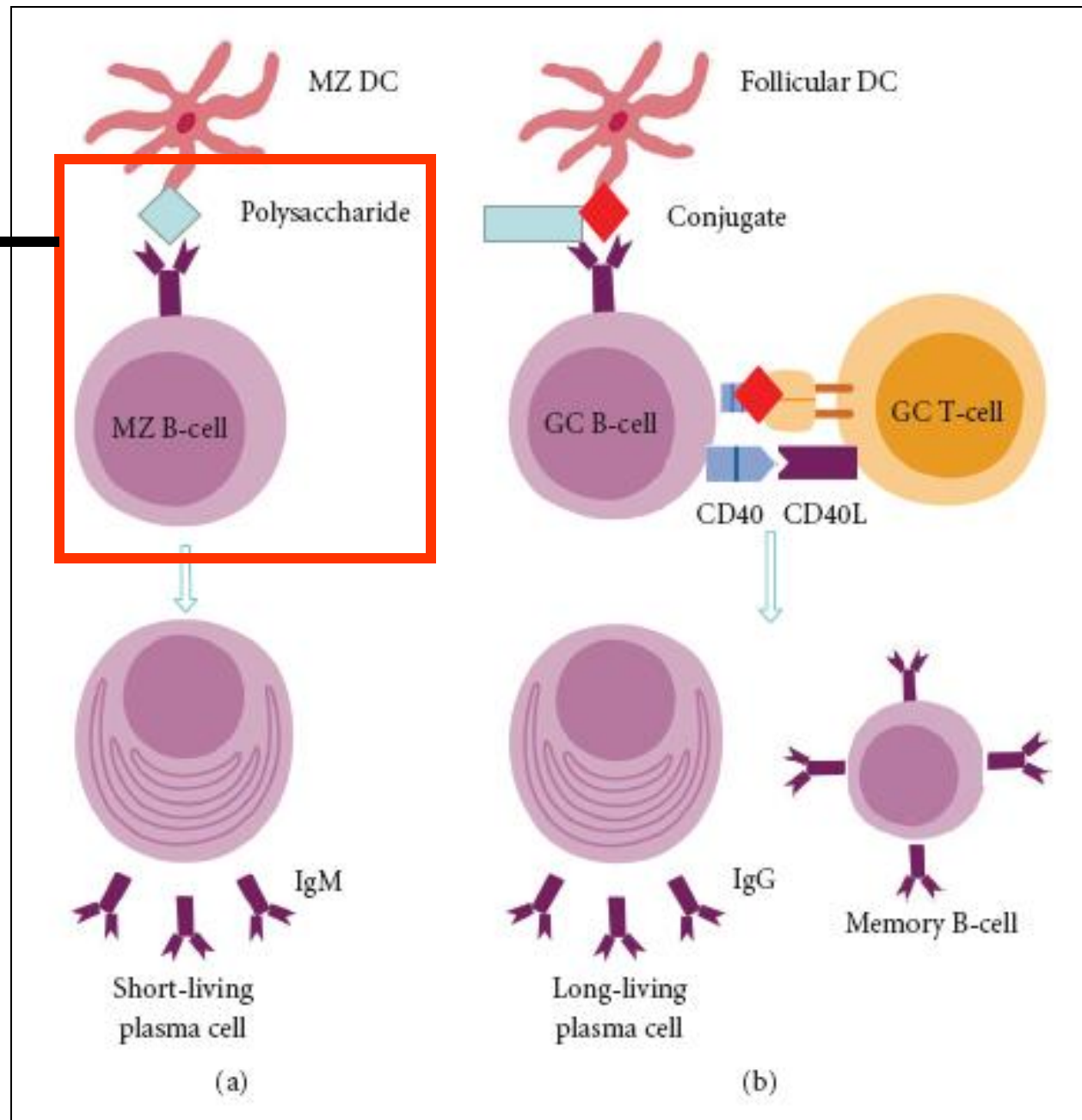
Strategien zur Entwicklung wirksamer Impfstoffe

- 1) Konjugatimpfstoffe erleichtern die Kooperation zwischen B- und T-Zellen
- 2) Adjuvantien erhöhen die Immunogenität von Impfstoffen
- 3) Attenuierung von Viren erhöht die Sicherheit von Lebendimpfstoffen
- 4) Synthetische Peptide können eine schützende Immunantwort hervorrufen
- 5) Applikationsweg der Impfung kann für die Wirkung entscheidend sein
- 6) Neue Strategien: DNA Vakzination

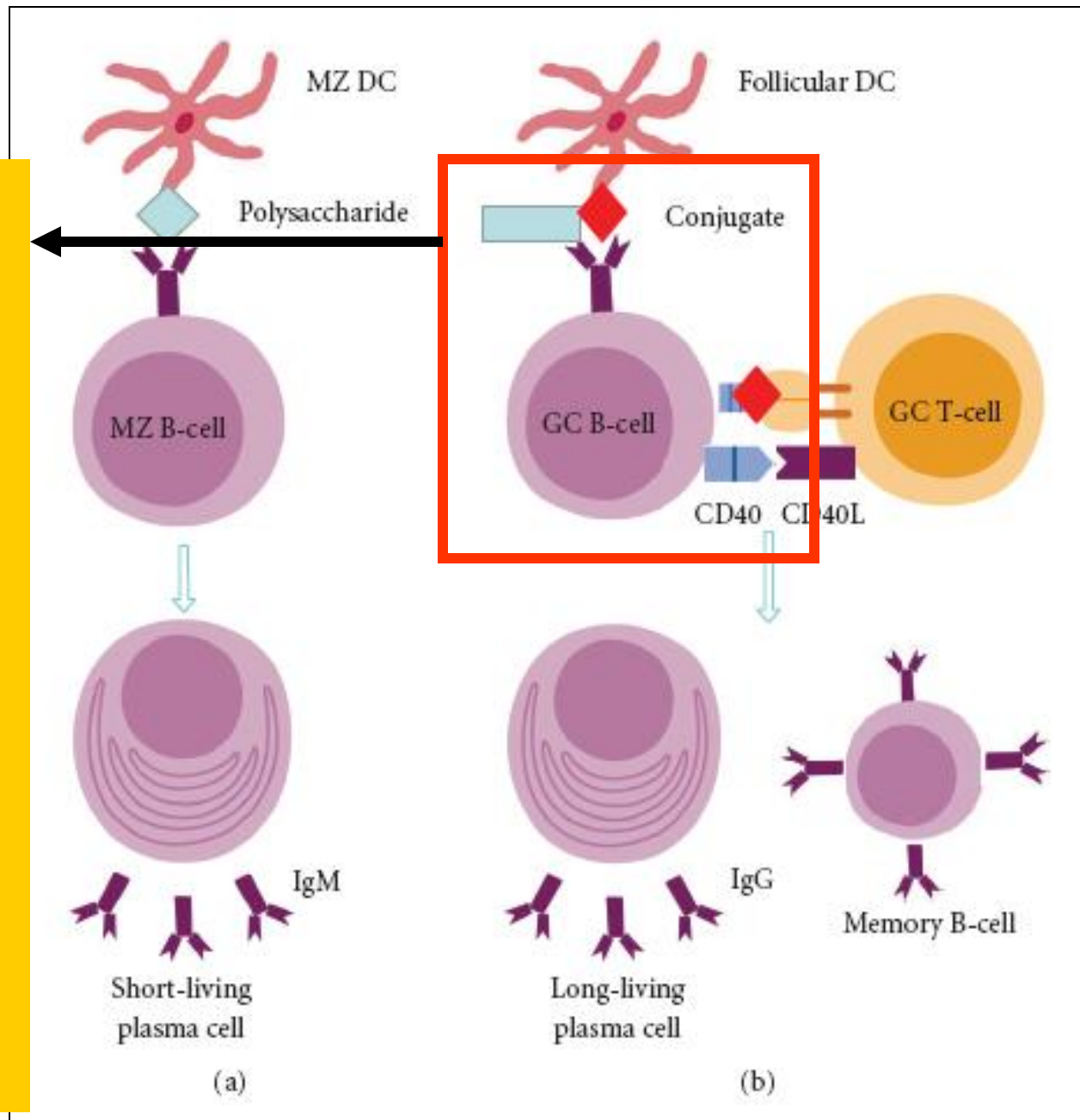
Konjugatimpfstoffe:

**erleichtern die Kooperation
zwischen B- und T-Zellen**

Marginal-Zonen B-Zellen findet man nur in der Milz. Sie werden T-Zell unabhängig vor allem von Kapselpolysacchariden aktiviert. Bei Neugeborenen und Kindern bis zum 2. Lebensjahr sind sie nur in niedrigen Zahlen vorhanden.



Mit der Konjugation der Kapselpolysaccharide umgeht man die Schwäche von Neugeborenen und Kleinkindern, auf die Polysaccharide zu reagieren, indem man das Polysaccharid an eine Protein, z.B. ein Bakterientoxin (oder wie bei der Meningokokken B Impfung an Vesikeln) koppelt und so eine Thymus-abhängige Immunantwort auslöst.



**Adjuvantien erhöhen die
Immunogenität von Impfstoffen**

Strategien zur Entwicklung wirksamer Impfstoffe

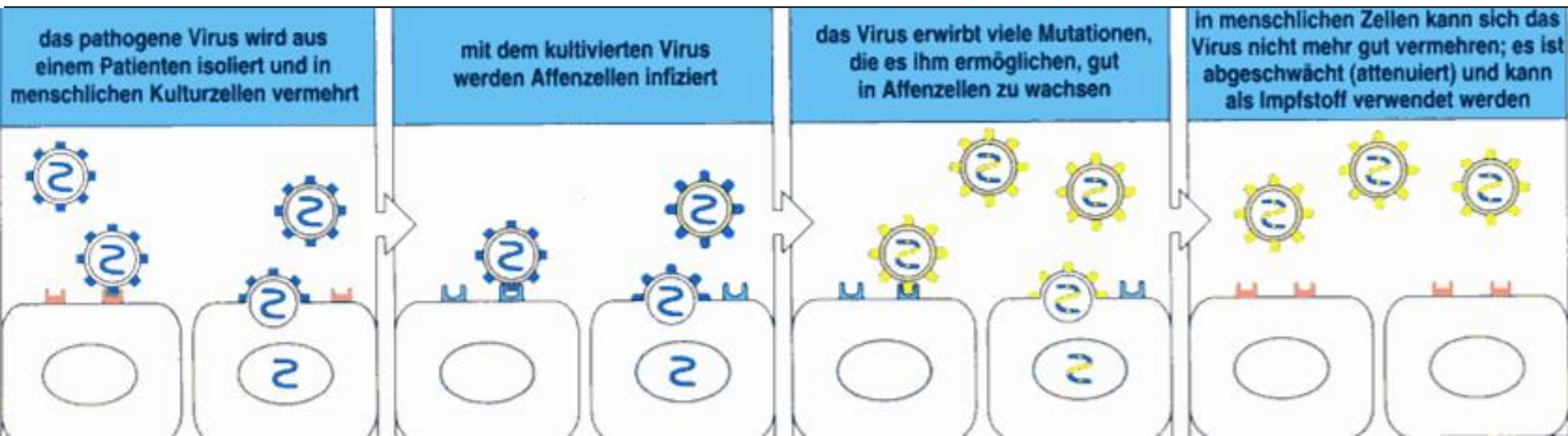
2) Adjuvantien erhöhen die Immunogenität von Impfstoffen:

- Aluminiumsalze (polyvalente Bindung an Proteine)
- Pertussistoxin
- Zellwandbestandteile von Mycobakterien
- Gabe von Cytokinen (IL-12, verstärkt IgG-Produktion)

**Attenuierung von Viren erhöht die
Sicherheit von Lebendimpfstoffen**

Strategien zur Entwicklung wirksamer Impfstoffe

3) Attenuierung von Viren erhöht die Sicherheit von Lebendimpfstoffen

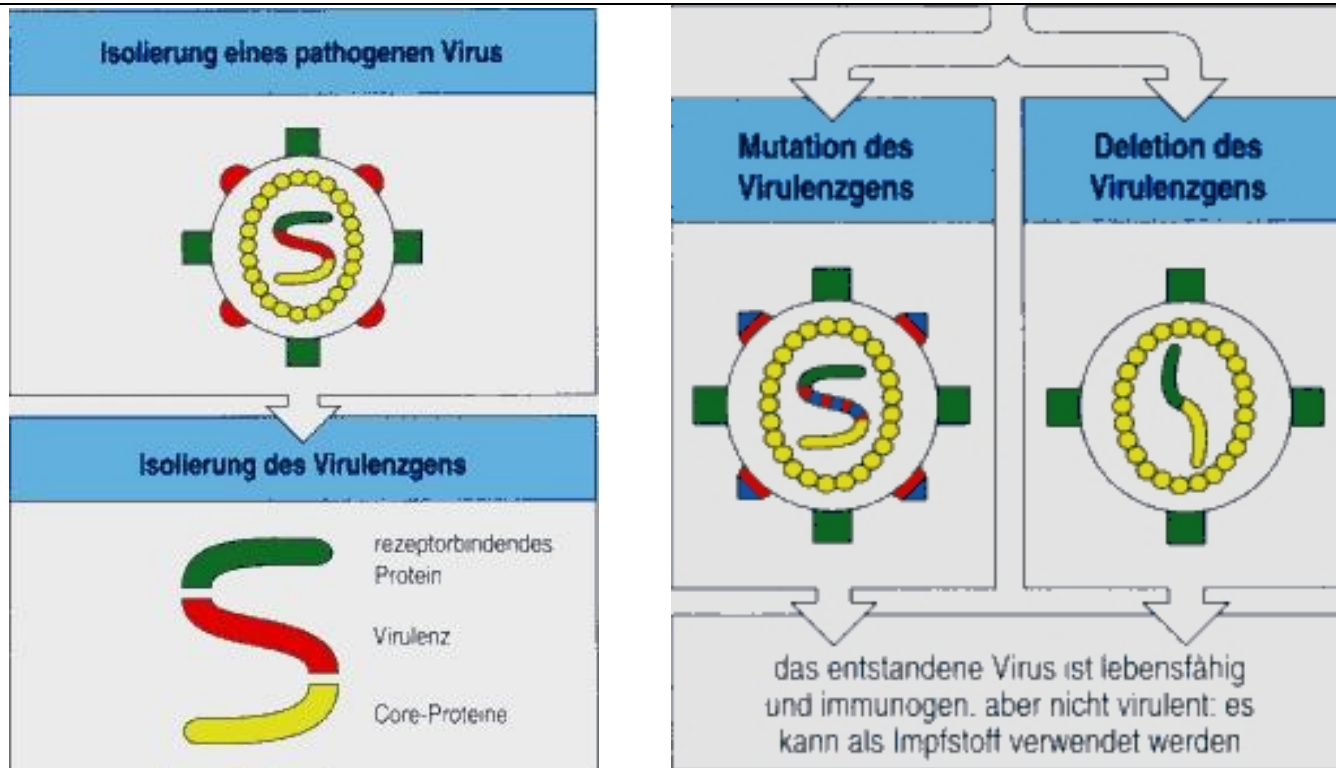


Risiko: Rückmutation, immunschwache Patienten

Heute: gezielte Veränderung durch Gentechnologie

Strategien zur Entwicklung wirksamer Impfstoffe

3) Attenuierung von Viren erhöht die Sicherheit von Lebendimpfstoffen



Heute: gezielte Veränderung durch Gentechnologie
(Anwendung auch im Fall von Bakterien)

**Applikationsweg der Impfung kann für
die Wirkung entscheidend sein**

Strategien zur Entwicklung wirksamer Impfstoffe

5) Der Applikationsweg bei der Impfung kann für die Wirkung entscheidend sein



subkutan/i.m.



oral

Neue Strategien: z.B. DNA Vakzination

