



# Abwehr I-II

Seminar Block 8  
WS 07/08

**Mag. Krisztina Szalai**  
**[krisztina.szalai@meduniwien.at](mailto:krisztina.szalai@meduniwien.at)**



**Abbildungen, ausschließlich für Lehrzwecke bestimmt, aus**

•**Abbas, Lichtman, Pillai: *Cellular and molecular immunology 2007***

•**Janeway, Travers, Walport: *Immunobiology 2005***

•**Ferencik, Rovensky, Matha, Jensen-Jarolim:**

***Wörterbuch Allergologie und Immunologie 2005***

•**Jensen-Jarolim, Schöll, Szalai:**

***Gastrointestinaltrakt. Mukosale Pathophysiologie und Immunologie 2006***

•**Jensen-Jarolim, Riemer: *Skriptum Die natürliche Abwehr***

# Die Abwehr

- ❖ **Angeborene (natürliche):**  
**nicht antigenspezifisch und sofort (0-4 Stunden),**  
**keine immunologische Memory**
  
- ❖ **Späte adaptive (spezifische) Immunantwort**  
**(nach einigen Tagen):**  
**antigenspezifische Effektorzellen und Memory**



❖ **Abwehr I.:**  
**angeborene, natürliche Abwehr**

❖ **Abwehr II.:**  
**erworbene, spezifische Abwehr**

# Immunantwort

**natürliche  
(angeborene)**

**Zellulär**  
Phagozyten,  
NK-Zellen,  
Mastzellen,  
Endothelzellen,  
Epithelzellen...

**Humoral**  
Komplements.,  
einige Zytokine,  
Enzyme ...

**spezifische  
(erworbene)**

**Zellulär**  
↓  
T-Lymph.

Zytotoxizität  
↓  
T-Helfer Zellen

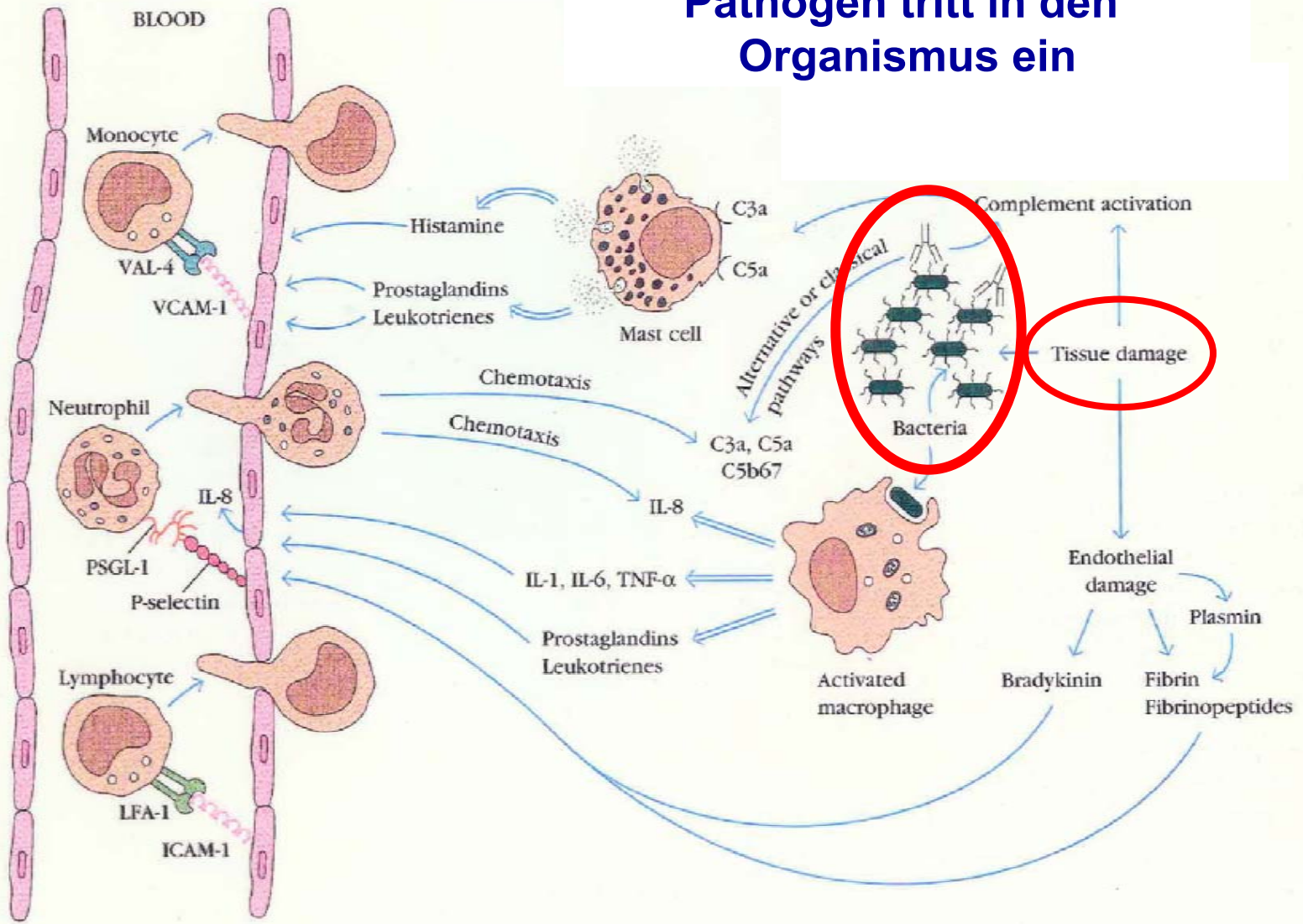
Zytokine

↓  
**APC**

**Humoral**  
↓  
B-Lymph.  
↓  
Antikörper

# Abwehrmechanismen - alle im Einsatz

Pathogen tritt in den Organismus ein

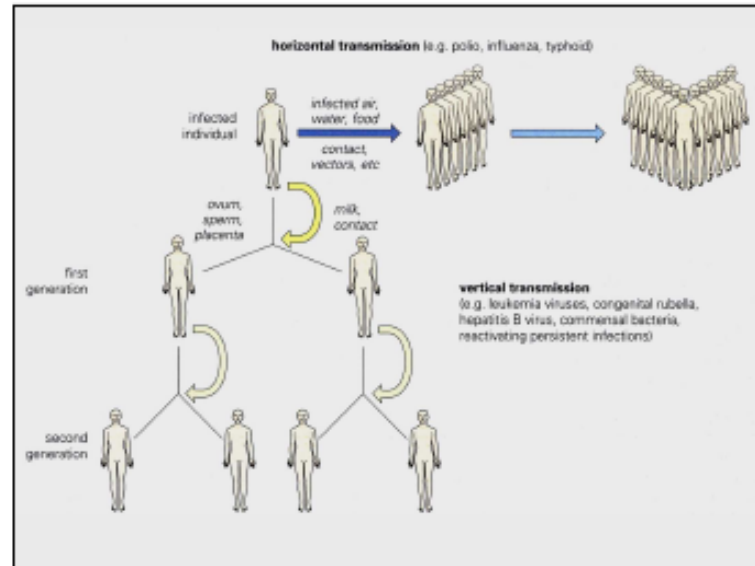


# Natürliche Barriere

- ❖ Physikalisch (Haut, Schleimhaut, Zilien...)
- ❖ Chemisch (Lysozym, Säuren, Enzyme...)

	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			

# Infektionen - Übertragungswege



## Horizontal

(von Wirt zu Wirt der gleichen Generation)

respiratorisch (Tröpfcheninfektion)

fäkal-oral (Schmierinfektion)

parenteral (Nadeln)

Geschlechtsverkehr

## Vertikal

(vom Wirt zu Nachkommen)

Diaplazentar



# ***Die Entzündung*** - Folge der natürlichen Abwehr

## ***Definition***

Entzündung ist die Reaktion des Organismus auf die Einwirkung eines Reizes, dessen Intensität so groß ist, dass an seinem Wirkungsort eine Struktur- und Funktionsschädigung entsteht.

## ***Reize, die Entzündung hervorrufen***

- ❖ Physikalisch (Strahlen, Wärme/Kälte, mechanisch ...)
- ❖ Chemisch (Säure, Toxine, Enzyme ...)
- ❖ Mikroorganismen (Viren, Pilze, Protozoen ...)
- ❖ Parasiten (Würmer, Insekten ...)
- ❖ Immunologisch (Autoimmunität)
- ❖ Maligne Neoplasmen

## ***Einteilung – Zeitlich***

- ❖ Kurz dauernd (akut)
- ❖ Lang dauernd (chronisch)

# Lokale Reaktionen auf Reize

## Die akute Entzündung

- ❖ Rubor
- ❖ Calor
- ❖ Tumor
- ❖ Dolor
- ❖ Functio laesa

## Verursacht durch

- ❖ Gefäßerweiterung
- ❖ Permeabilitätssteigerung
- ❖ Austritt von Plasma und Entzündungszellen
- ❖ Aktivierung der molekularen und zellulären Effektormechanismen



# Lokale Reaktionen auf Reize

## 1. Störung der Mikrozirkulation

Katecholamine

Histamin

Reizeinwirkung → Konstriktion, Alteration → Vaso-Dilatation,

Verbesserte Durchblutung, hellrote Verfärbung → **Rubor**



Steigerung des Stoffwechsels und warmes Blut als Wärme empfunden → **Calor**

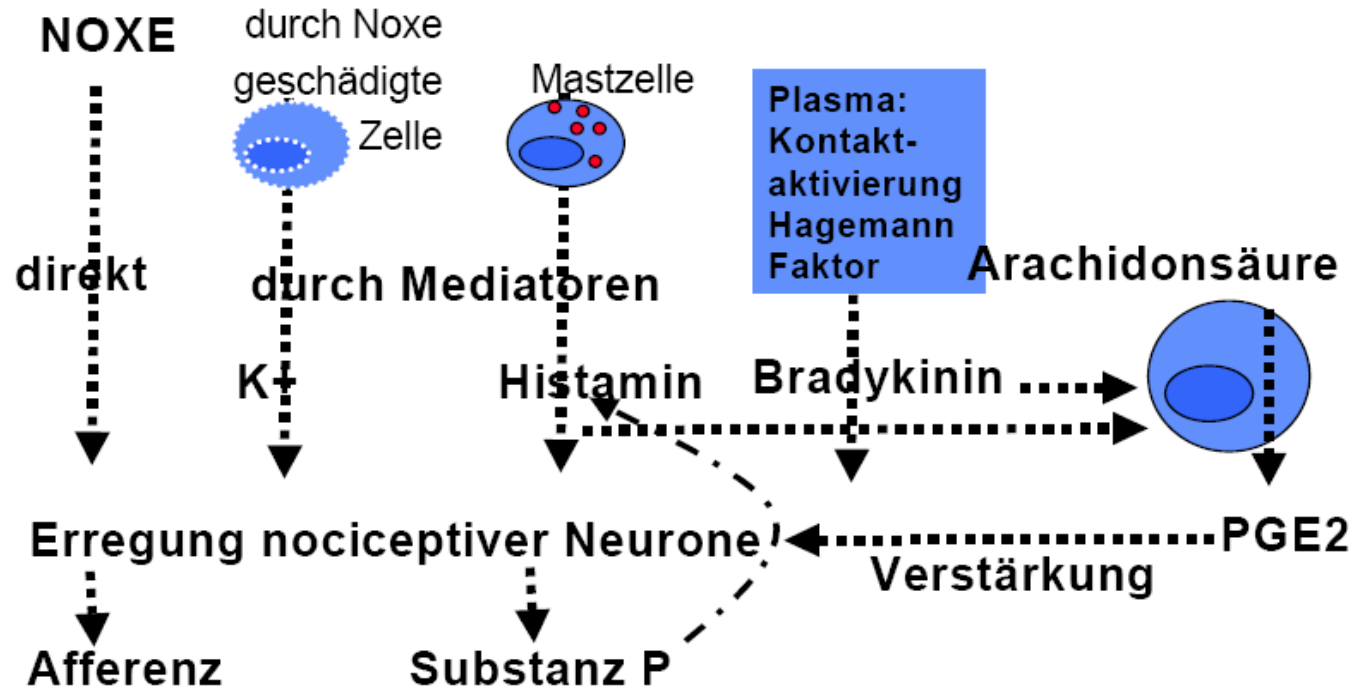
# Lokale Reaktionen auf Reize

## 2. Steigerung der Gefäßpermeabilität

- ❖ Zustand der Gefäßwand beeinflusst durch Mediatoren:  
Histamin  
Substanz P → TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, Prostaglandine  
Prostaglandine → im Hypothalamus Vasodilatation
- ❖ Zerstörung der Basalmembran durch direkte thermische Einflüsse, Enzyme (Proteasen) oder bakterielle Toxine, Kompression der Lymphgefäße, Flüssigkeitsansammlung, Schwellung → **Tumor**

# Lokale Reaktionen auf Reize

## 3. Schmerzempfindung → *Dolor*



## 4. *Function laesa*

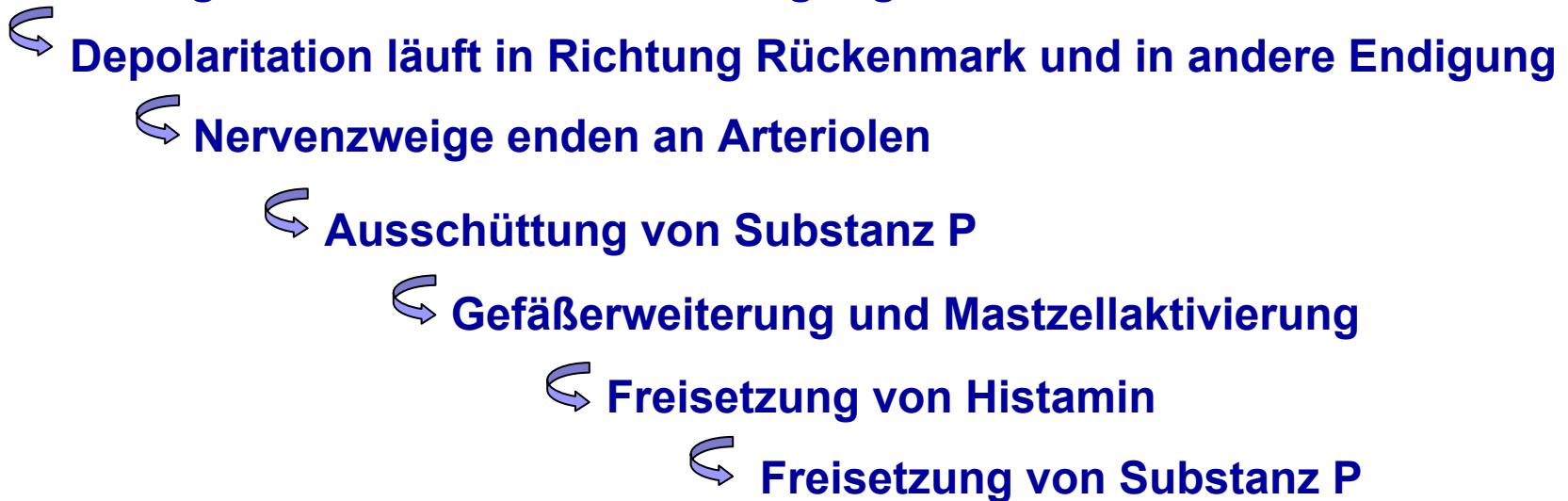
Einschränkung der Funktion

# Heftige Entzündungen

Bei starke Irritation: **Triple Response**

- ❖ eine initiale Rötung (Mastzellen → Kapillardilatation)
- ❖ eine initiale Schwellung (Histaminwirkung → Quaddel)
- ❖ eine diffuse Rötung der Umgebung:

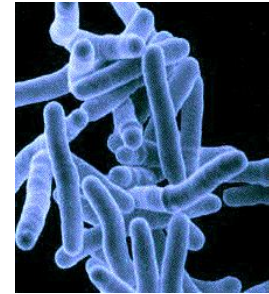
Druck erregt eine sensible Nervenendigung



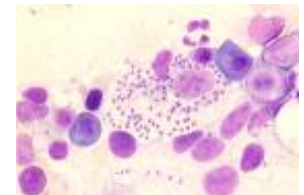
# Die chronische Entzündung

## Verursacht durch

- ❖ Persistierende Reize
- ❖ Fakultativ intrazellulär lebende Mikroorganismen  
(*Mykobacterium tuberculosis*)
- ❖ Parasiten wie *Leishmanien*
- ❖ Fremdkörper
- ❖ Autoimmunerkrankungen (endogenes Antigen)
- ❖ Maligne Tumore
- ❖ Chronisch physikalische und chemische Reize



*Mykobacterium tuberculosis*

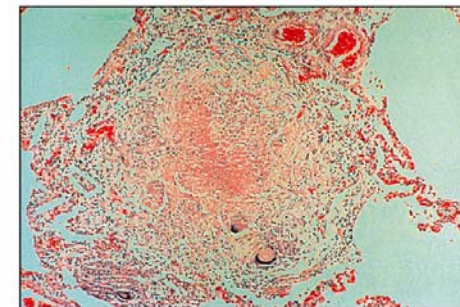
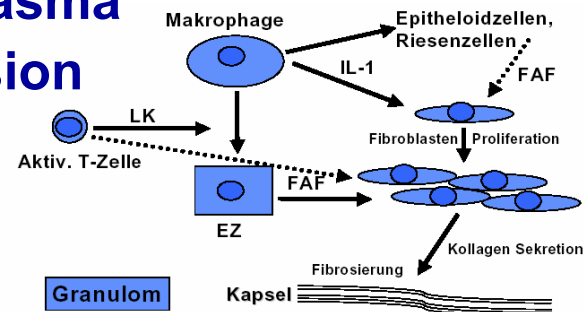
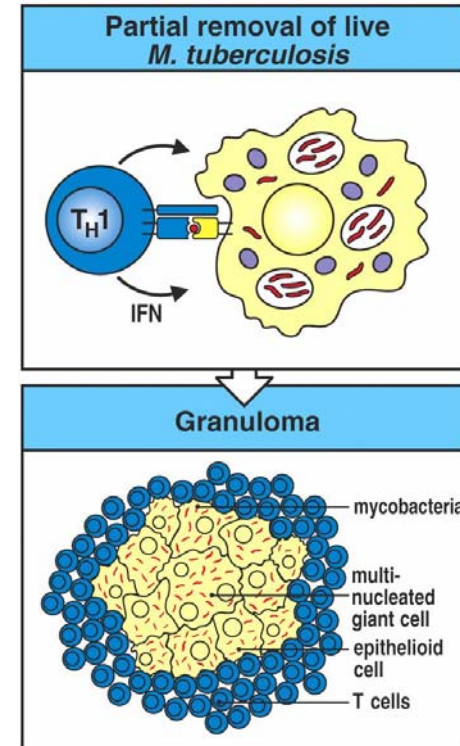


Ein Befall mit *Leishmanien* kann auf die Stellen begrenzt bleiben, an denen die Sandmücke zugestochen hat.

# Die chronische Entzündung - Granulom

## Veränderungen von Makrophagen

- ❖ **IL-1** → Proliferation von Fibroblasten
  - Sekretion von Kollagen
  - Kapselbildung
- ❖ Produktion von Fibroblasten-aktivierenden Faktoren (FAF) → Fibrosierung
- ❖ Zur Elimination, Lokalisation und Abkapselung von Entzündungsherden, z. B. beim Granulom vom tuberkulösen Typ
- ❖ Zu **Epitheloidzellen**: haben keine Rezeptoren für Phagozytose, gut entwickeltes Ergastoplasma
- ❖ **Riesenzellen**: durch Zellfusion





# Immunantwort

**natürliche  
(angeborene)**

**Zellulär**  
Phagozyten,  
NK-Zellen,  
Mastzellen,  
Endothelzellen,  
Epithelzellen...

**Humoral**  
Komplements.,  
einige Zytokine,  
Enzyme ...

**spezifische  
(erworbene)**

**Zellulär**  
T-Lymp.  
Zytotoxizität  
T-Helfer Zellen

**APC**

**Humoral**  
B-Lymp.  
Antikörper

# Der zelluläre Schenkel der natürlichen Abwehr

## *Phagozytose:*

- ❖ Polymorphkernige Granulozyten - Neutrophile
- ❖ Eosinophile
- ❖ Makrophagen

## *Unspezifische Abwehr über Mediatorenausschüttung:*

- ❖ Mastzellen, basophile Granulozyten

## *Zytotoxizität:*

- ❖ zytotoxische Zellen (NK-, K-Zellen)

# Der zelluläre Schenkel der natürlichen Abwehr

## *Phagozytose:*

- ❖ Polymorphkernige Granulozyten - Neutrophile
- ❖ Eosinophile
- ❖ Makrophagen

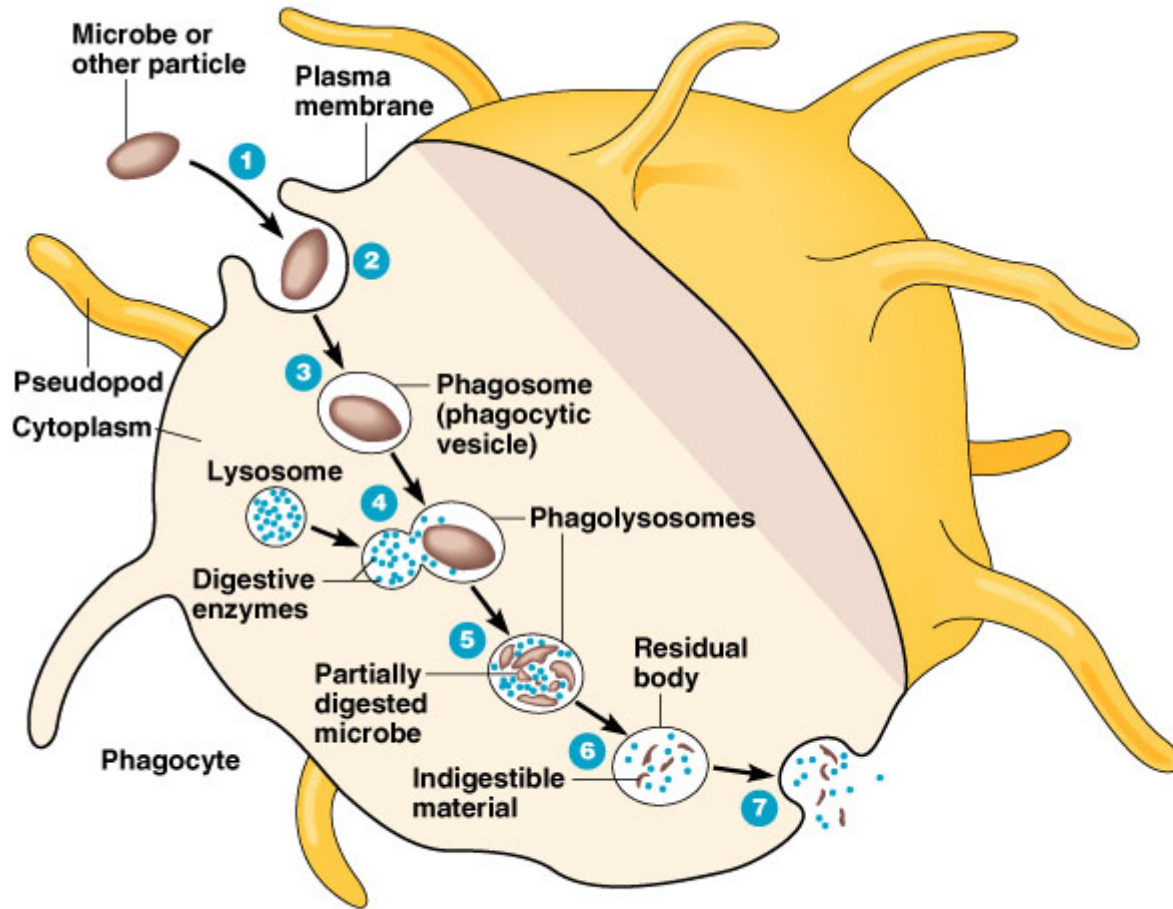
## *Unspezifische Abwehr über Mediatorenausschüttung:*

- ❖ Mastzellen, basophile Granulozyten

## *Zytotoxizität:*

- ❖ zytotoxische Zellen (NK-, K-Zellen)

# Phagozytose



- 1 Chemotaxis and adherence of microbe to phagocyte.
- 2 Ingestion of microbe by phagocyte.
- 3 Formation of a phagosome.
- 4 Fusion of the phagosome with a lysosome to form a phagolysosome.
- 5 Digestion of ingested microbe by enzymes.
- 6 Formation of residual body containing indigestible material.
- 7 Discharge of waste materials.

# Phagozytose






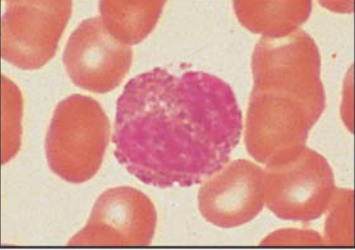
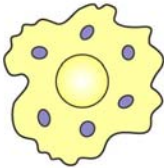
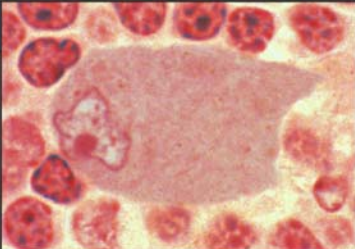
A series of images shows (top left to bottom right) the process – called phagocytosis – by which some bacteria are ingested by a macrophage.

# Phagozyten - Phagozytose:

## 1. Polymorphkernige Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile)

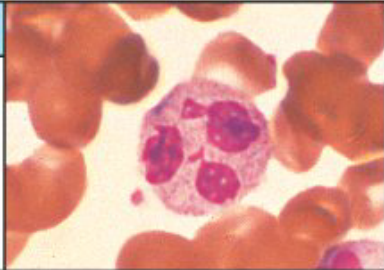
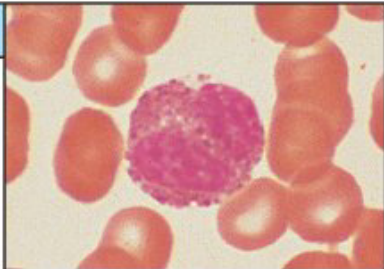
## 2. Makrophagen

- a. Monozyten im Blut
- b. Histozyten im Bindegewebe
- c. Mikroglia im Gehirn
- d. Kupffer'sche Zellen in Leber
- e. Makrophagen in Serosa und Lymphorganen

Cell		Activated function
Neutrophil		 Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
Eosinophil		
	 Killing of antibody-coated parasites	
Macrophage		 Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation

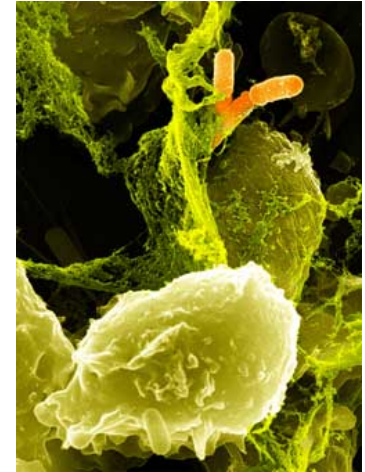
# 1. Polymorphkernige Granulozyten

- ❖ Neutrophile Granulozyten (segmentkernig): 30-80%
- ❖ Neutrophile Granulozyten (stabkernig): 0-5%
- ❖ Eosinophile Granulozyten: 0-6%

<b>Neutrophil</b>		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
<b>Eosinophil</b>		Killing of antibody-coated parasites

# 1. A. Neutrophile Granulozyten

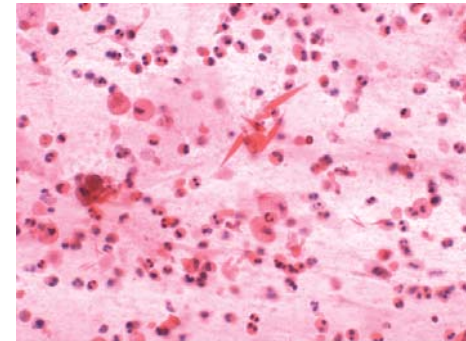
- \* Im Blutkreislauf und in Gewebe
- \* Innerhalb einiger Stunden am Entzündungsort
- \* Oberfläche Rezeptoren:
  - CR1 (C3b), 3, 4
  - C3a-, C5a-R
  - FcγR
  - Rez. für Prostaglandine und Leukotriene
- \* IL-8 lockt Neutrophile an den Entzündungsort → eitriges Entzündung (lokal)
- \* Nachbildung in KM (Knochenmark) → Leukozytose als Marker für Entzündung (systemisch)
- \* Granulainhalte: Kationische Proteine, Saure Hydrolasen (Lipasen, Glykosidasen), Neutrale Esterasen (Elastase, Kathepsin), Kollagenase, Lysosyme, Laktoferrin, Vit B12-bindendes Protein
- \* Kann durch extreme Anstrengung ausgelöst werden (Schreien von Säuglingen)





# 1. B. Eosinophile Granulozyten

- \* Nur wenig im Blut, meist im Gewebe (Atemwege, Darm, Urogenitaltrakt)
- \* Im KM unter Einfluss von IL-5 produziert
- \* Rezeptoren
  - Fc $\gamma$ R, Fc $\epsilon$ RI
  - für Komplement
- \* Produkte
  - Major basic protein
  - Eosinophil cationic protein
  - Peroxidase
  - Lipidmediatoren
  - Charcot-Leyden Kristalle (asthma, parasitic pneumonia)



Charcot-Leyden Kristalle  
im Sputum (Histologie)

# 1. B. Eosinophile Granulozyten

## \* *Funktion*

- Phagozytose
- ADCC

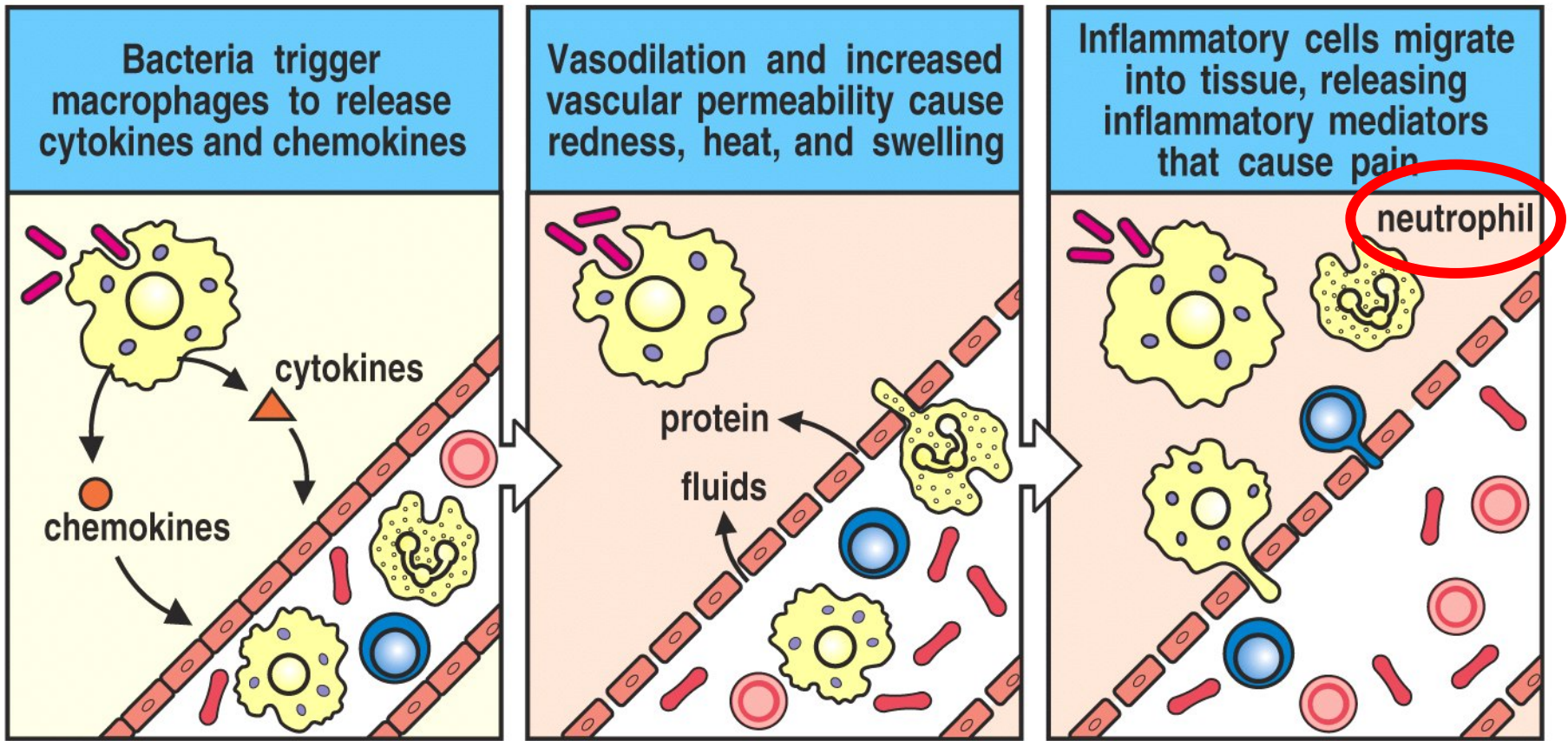
## \* *Effektormechanismen*

- Granulaproteine + freie Radikale → töten MO und **Parasiten**
- Prostaglandine, Leukotriene, Zytokine → locken weitere Entzündungszellen an



# Die Granulozyten

- werden nach Makrophagen-Aktivierung angelockt



# Die Granulozyten

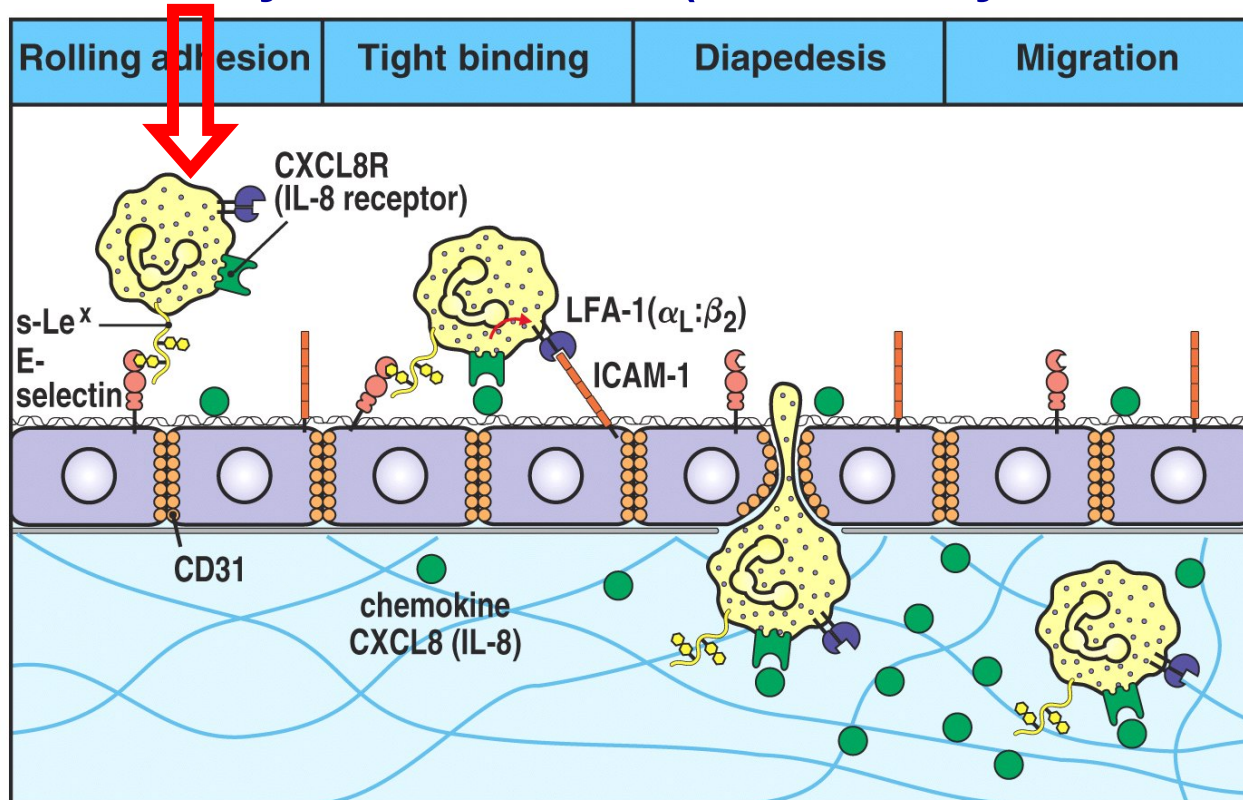
- Wanderung aus den Blutgefäßen zur Entzündung

## Extravasation:

1. reversible Adhäsion mit Hilfe von

**Selektinen** (auf Endothelmembran) und

**Glykoproteinen** - Sialyl-Lewis-Einheit (auf Leukozyten-Oberfläche)



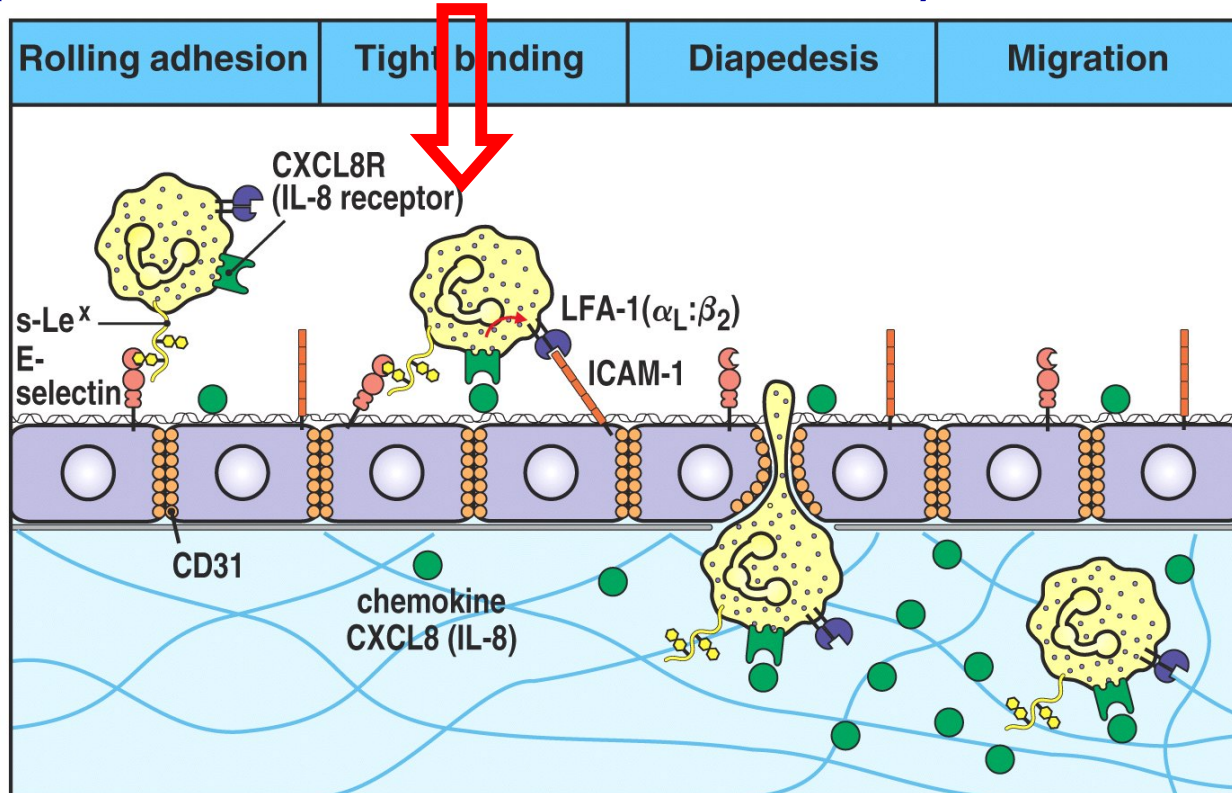
# Die Granulozyten

- Wanderung aus den Blutgefäßen zur Entzündung

Extravasation:

2. Bindung von

**Integrinen** (auf Leukozyten-Oberfläche, z.B. LFA-1,CR3) und **Molekülen** (auf Endotheloberfläche, z.B. ICAM-1)



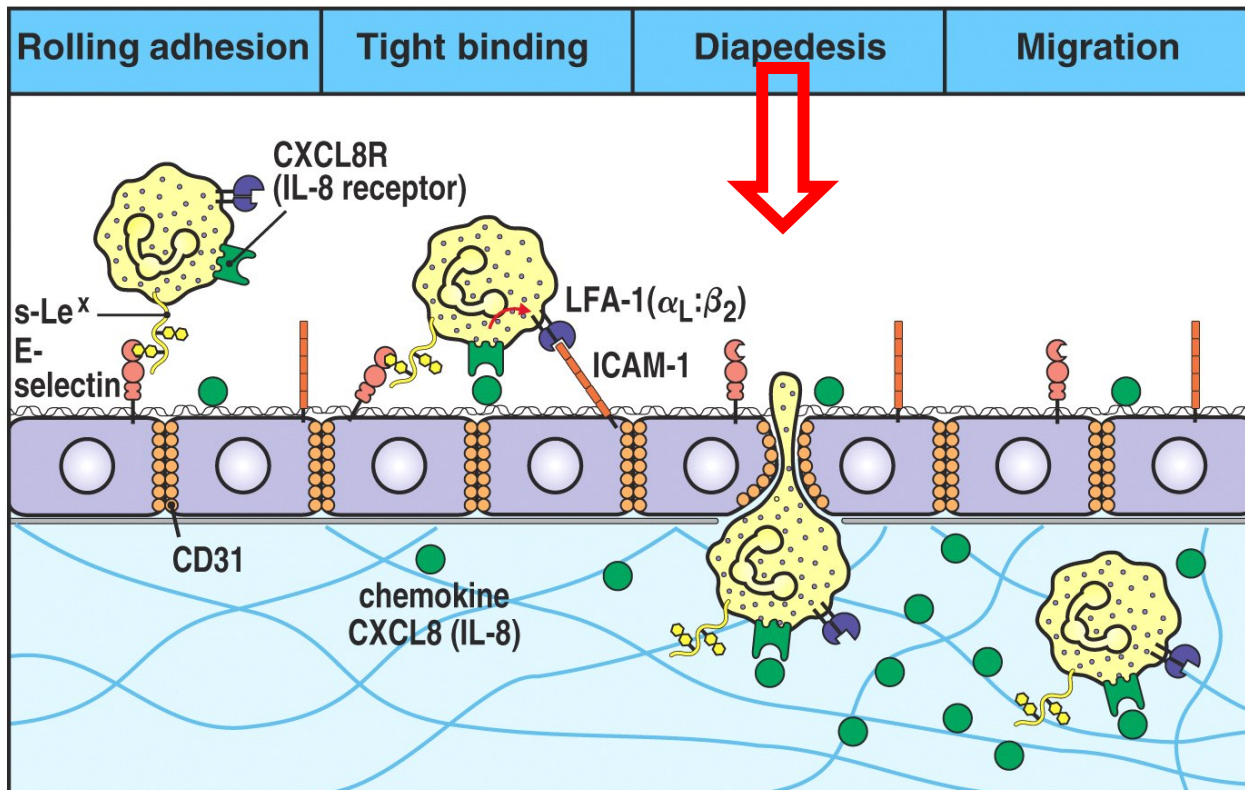
# Die Granulozyten

- Wanderung aus den Blutgefäßen zur Entzündung

Extravasation:

3. Diapedese mit

**Integrinen** (auf Leukozyten-Oberfläche, z.B. LFA-1) und **Proteolytischen Enzymen** (auch vom Leukozyten)

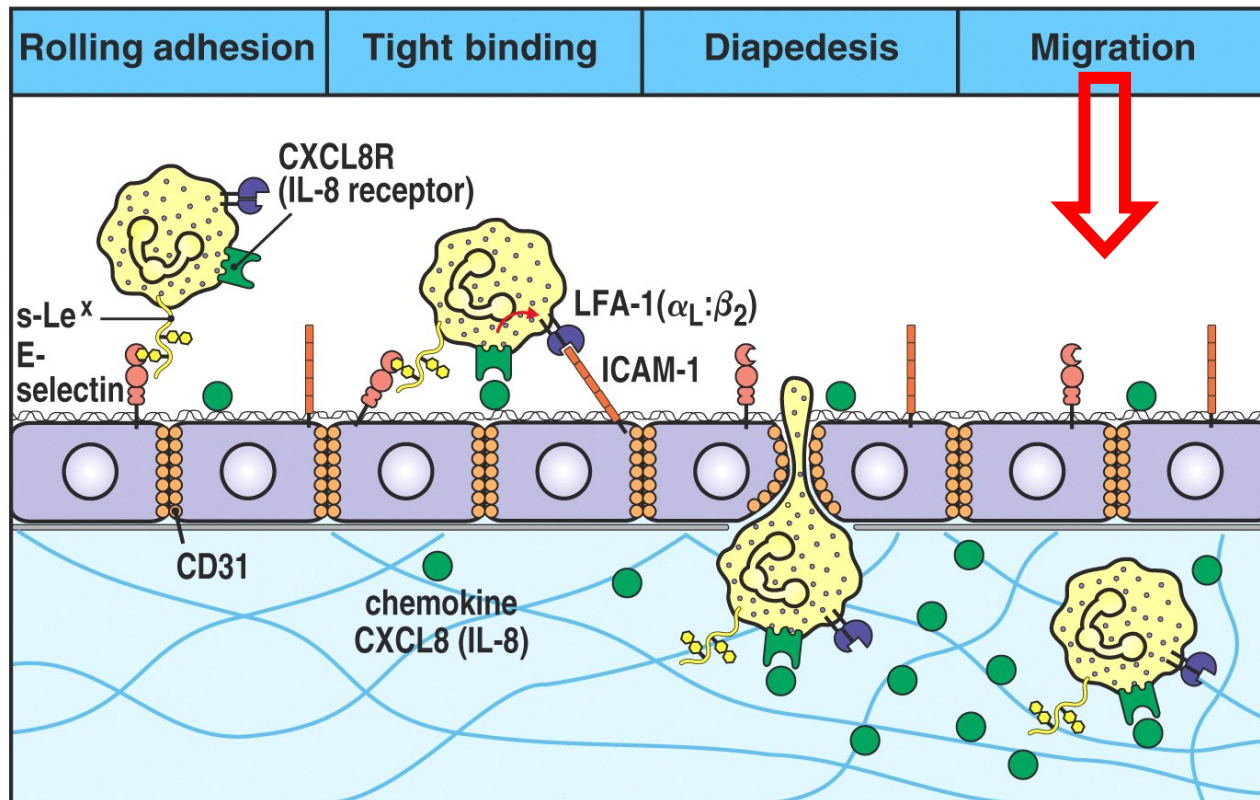


# Die Granulozyten

- Wanderung aus den Blutgefäßen zur Entzündung

Extravasation:

4. Migration durch Gewebe zum Entzündungsort entlang  
**Chemotaktischen Gradienten**



# Phagozyten - Phagozytose:

## 1. *Polymorphkernige Granulozyten* (*Neutrophile, Eosinophile*)

## 2. *Makrophagen*

- a. Monozyten im Blut
- b. Histozyten im Bindegewebe
- c. Mikroglia im Gehirn
- d. Kupffer'sche Zellen in Leber
- e. Makrophagen in Serosa und Lymphorganen



# Aktivierung von Makrophagen

Makrophagen

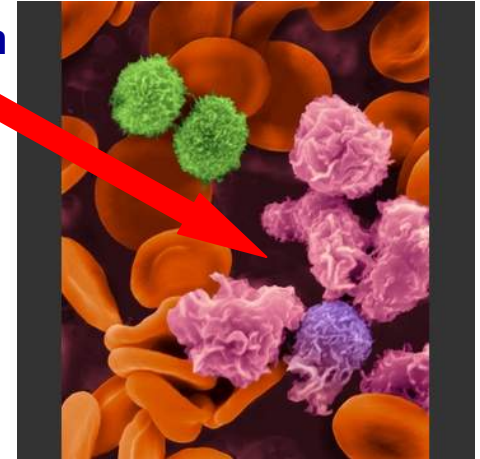


Image and text copyright © Dennis Kunkel.  
macrophage (pink/purple)  
T lymphocytes (green)

**Monozyten**

kontinuierlich

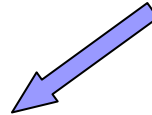


**ruhende Makrophagen**

Phagozytose  
Receptorligation  
IFN- $\gamma$



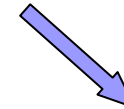
**aktivierte Makrophagen**



**mikrobizide,  
tumorizide  
Aktivität**



**Entzündung**



**APC-Funktion**

# Funktion der Makrophagen

## 1. Phagozytose

- ❖ Opsonisierte Partikel: AK, Komplement
- ❖ Bakterien-Rezeptoren: LPS receptor (CD14, Mac-2)

Mannose-Rezeptor

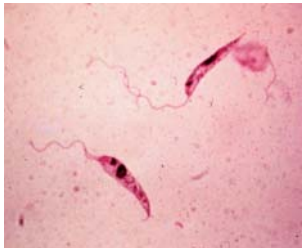
Glycan-Rezeptor

CR1

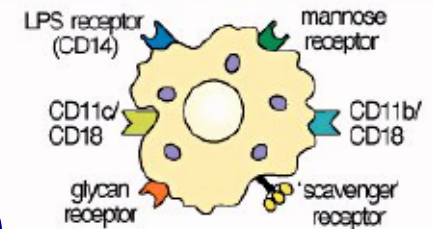
CD11b/CD18 (CR3, Mac-1)

CD11c/CD18 (CR4)

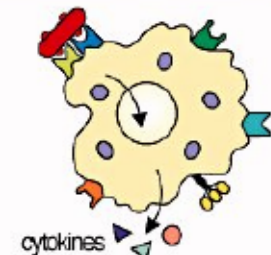
*Leishmania, Candida, Mycobacterium*



Makrophagen exprimieren  
Rezeptoren für Bakterien



Trigger-Zytokinfreisetzung

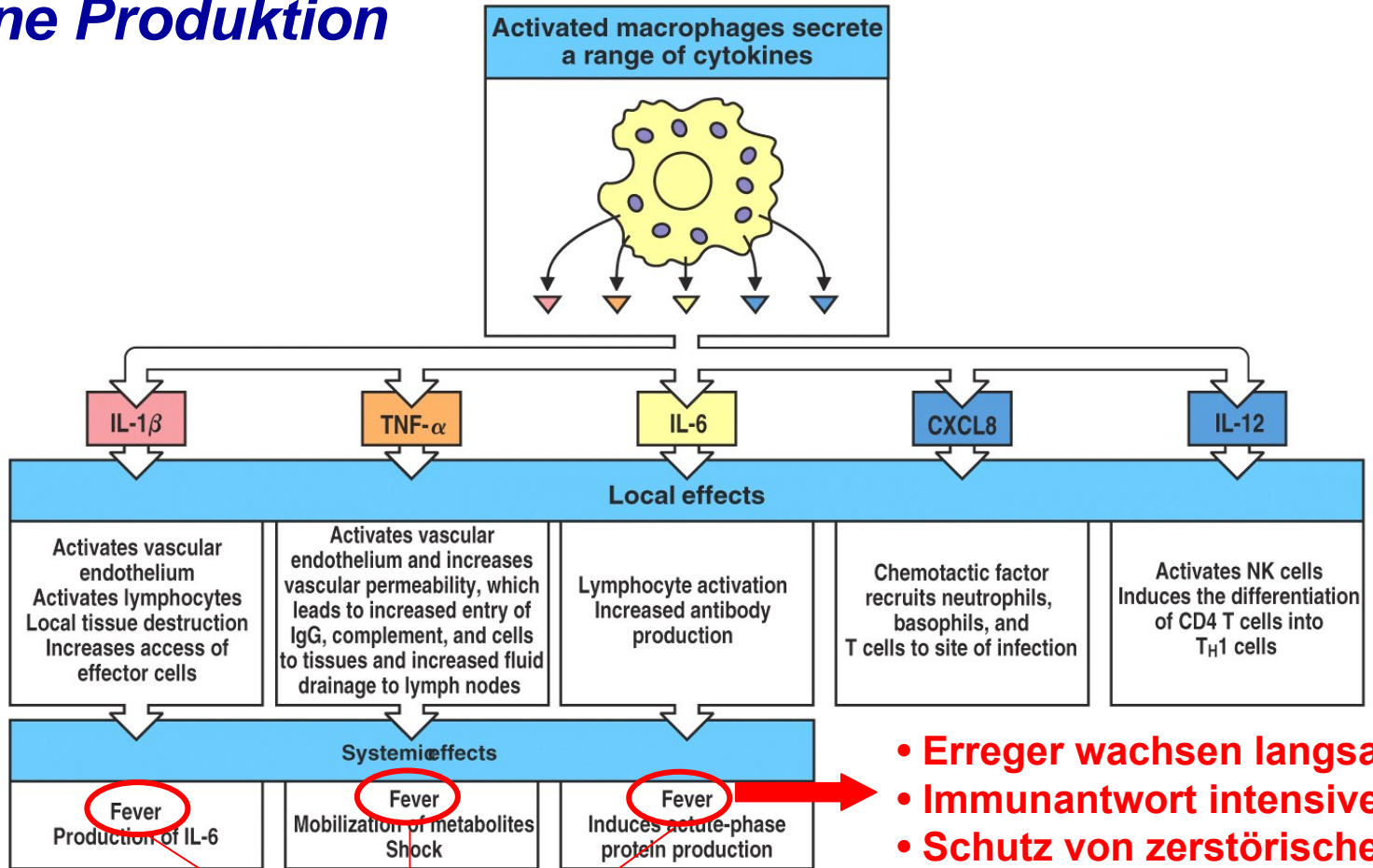


Phagozytose und  
Verdau



# Funktion der Makrophagen

## 2. Zytokine Produktion



- Erreger wachsen langsamer
- Immunantwort intensiver
- Schutz von zerstörerischen Effekt von TNF- $\alpha$

endogene-pyrogene



# induziert Akut-Phase-Proteine

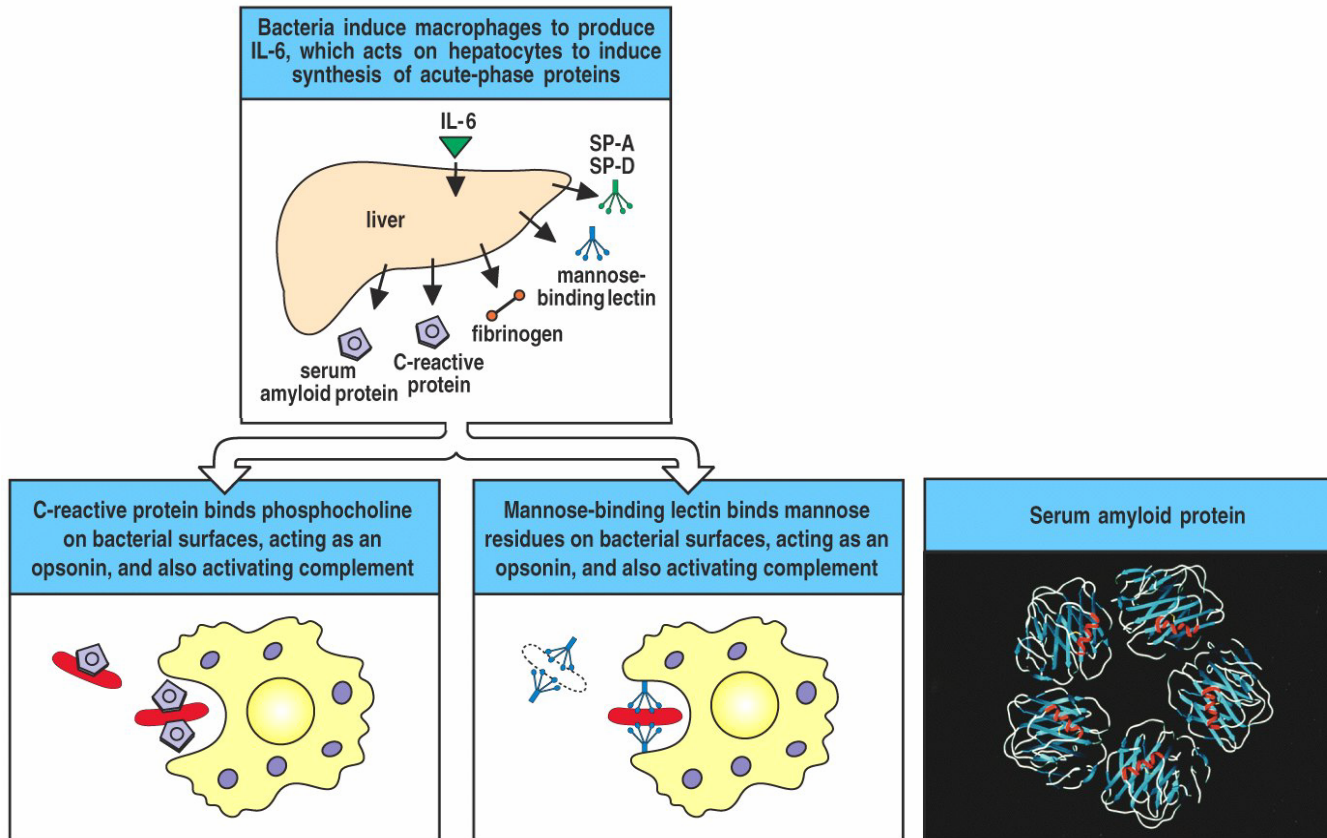


Figure 2-47 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# induziert Akut-Phase-Proteine

- \* **Fibrinogen**: steigert Gerinnungsneigung → lokale Thrombusbildung im Entzündungsgebiet → Erreger werden nicht weiter in die Blutbahn ausgeschwemmt
- \* **Alpha1-Antitrypsin** und **Alpha-Antichymotrypsin**: wirken den vermehrt freigesetzten Proteasen entgegen → Reduktion der Gewebsschädigung
- \* **C-Reaktives-Protein**: bindet sich vermutlich an Erreger → Opsonisierung
- \* **saures Alpha1-Glykoprotein**: fördert Fibroblastenwachstum und interagiert mit Kollagen
- \* **Haptoglobin**: Hämoglobinbindung und -transport
- \* **Caeruloplasmin**: hemmt Bildung freier Sauerstoffradikale
- \* **Komplement-C3**: Opsonierung und Chemotaxis
- \* **Plasminogen**: Fibrinolyse → wird gleichzeitig mit der Blutgerinnung (Hämostase) aktiviert, setzt aber langsamer ein und bewirkt so, dass die Hämostase reguliert bleibt

## *Negativ-Akute-Phase-Proteine:*

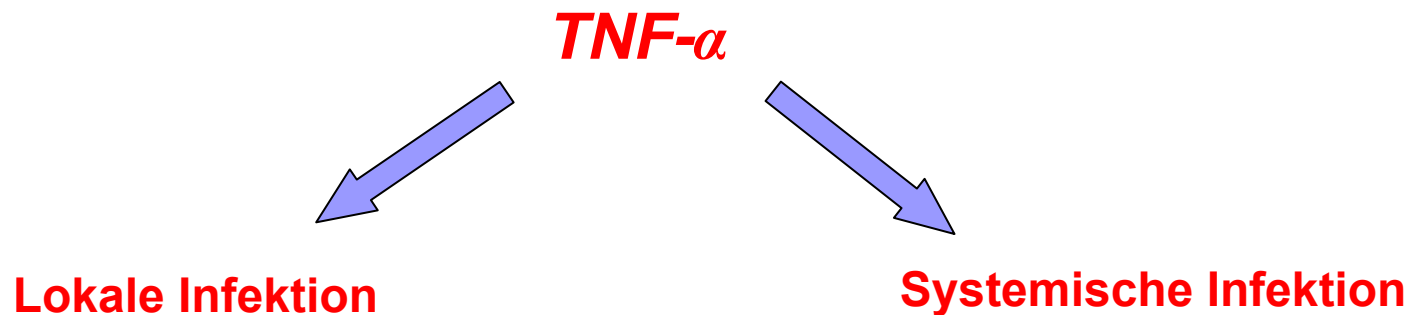
**Transferrin, Transthyretin, Retinol-binding-Protein und Albumin:**  
Serumkonzentration sinkt bei Entzündungen

# Funktion der Makrophagen

## 2. Zytokine Produktion

### ***TNF- $\alpha$***

- induziert Akut-Phase-Protein
- proinflammatorisch
- Fieber
- erhöht Migration der DC
- aktiviert Neutrophile



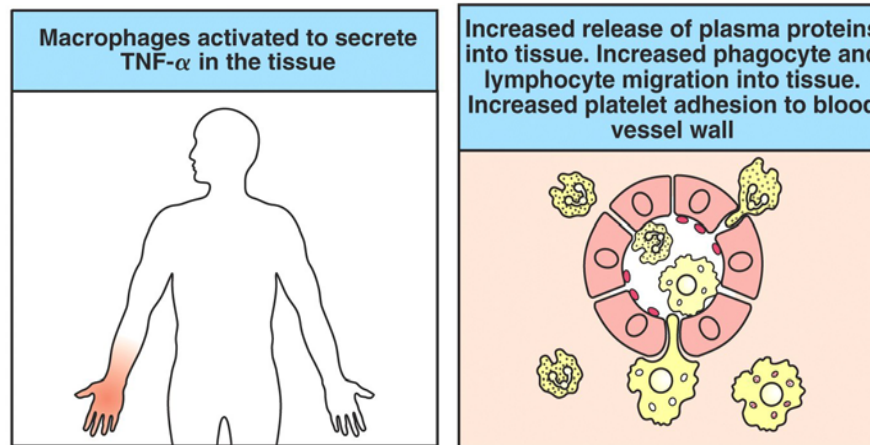
# Funktion der Makrophagen

## 2. Zytokine Produktion

***TNF- $\alpha$***  Lokal: schützend (lokale Gerinnung, Infektion beseitigt)

- gesteigertes Blutfluss
- erhöhte Durchlässigkeit für Flüssigkeit, Proteine, Zelle
- stärkere Adhension von Leuk. und Blutplättchen

### Lokale Infektion



# Funktion der Makrophagen

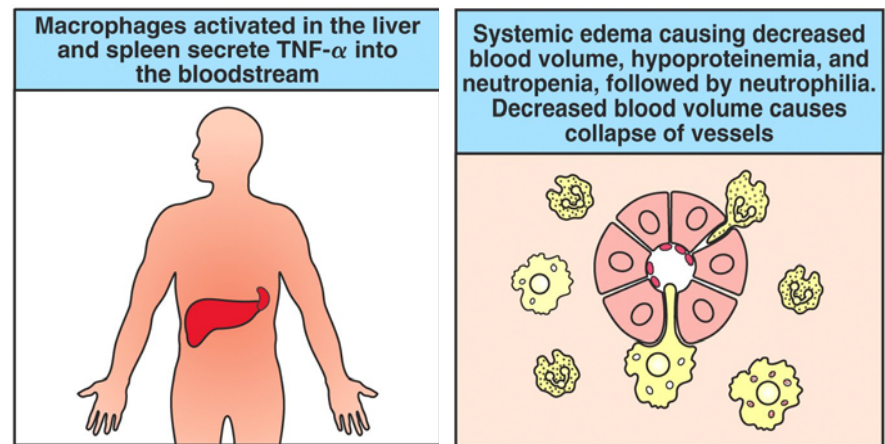
## 2. Zytokine Produktion

**TNF- $\alpha$**  Systemisch: toxisch → kann zum Septischen Schock führen

(DIC, multiples Organversagen, systemische Ödeme) bei

- \* massiver Infektion mit vielen oder aggressiven Erregern, evtl. in immunol. Nischen (Bauchhöhle...) oder
- \* fehlender Behandlung oder
- \* **geschwächter Immunabwehr**

### Systemische Infektion







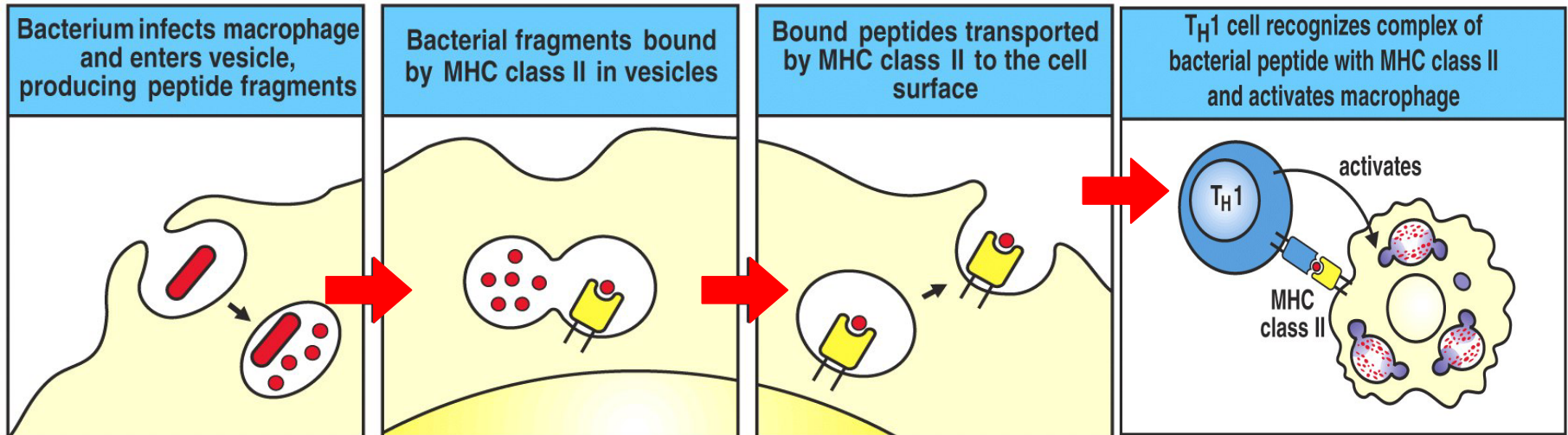
# ***Funktion der Makrophagen***

## ***3. Mediatoren***

- ❖ **Prostaglandine**
- ❖ **Sauerstoffradikale**
- ❖ **Peroxide**
- ❖ **Stickstoffoxide (NO)**
- ❖ **Leukotriene**
- ❖ **Plättchenaktivierende Faktor (PAF)**

# Funktion der Makrophagen

## 4. professionelle APC → Anteil an spezifischer Abwehr



# Der zelluläre Schenkel der natürlichen Abwehr

## *Phagozytose:*

- Polymorphkernige Granulozyten –  
Neutrophile Eosinophile
- \* Makrophagen

## *Unspezifische Abwehr über Mediatorenausschüttung:*

- \* basophile Granulozyten, Mastzellen

## *Zytotoxizität:*

- \* zytotoxische Zellen (NK-, K-Zellen)

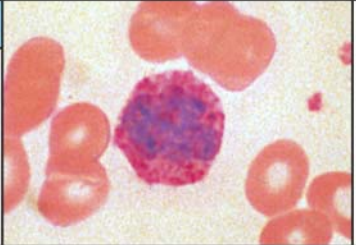
# Basophile Granulozyten

## Vorkommen

- Im Blut: 0 - 1%

## Funktion

- Unbekannt, Parasitenabwehr?

Cell		Activated function
Basophil		Unknown

## Modulation von Entzündungsreaktionen

- über IgE-Rezeptoren bei Allergien beteiligt: bei Bindung → Degranulation von Histamin, Serotonin → Gefäßtonus und – permeabilität verändert

# ***Mastzellen, basophile Granulozyten***

***Vorkommen:*** Mastzellen → Bindegewebe- und Mukosa  
basophile Granulozyten: 0-1 %

**Beide haben:** FcεRI (high affinity R. Für IgE)  
FcγR (für IgE)  
R. für C3a, C5a, CR1, CR3  
basophile Granula (Histamin), Leukotriene

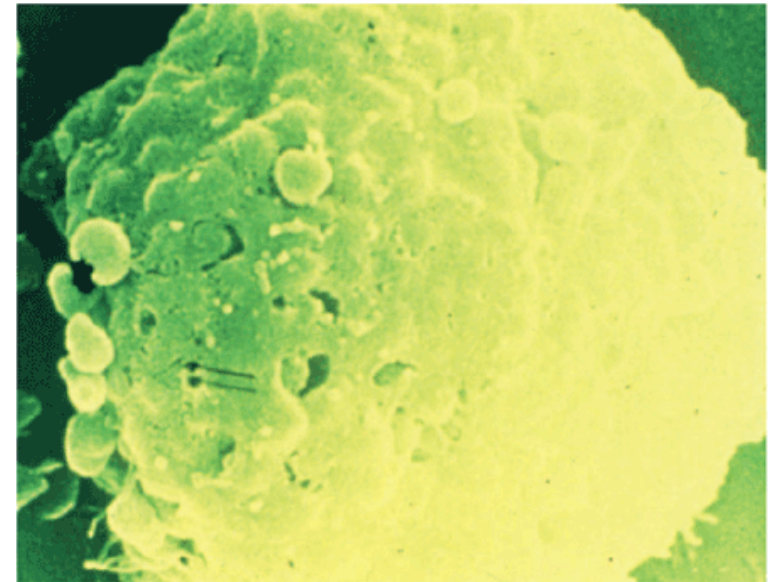
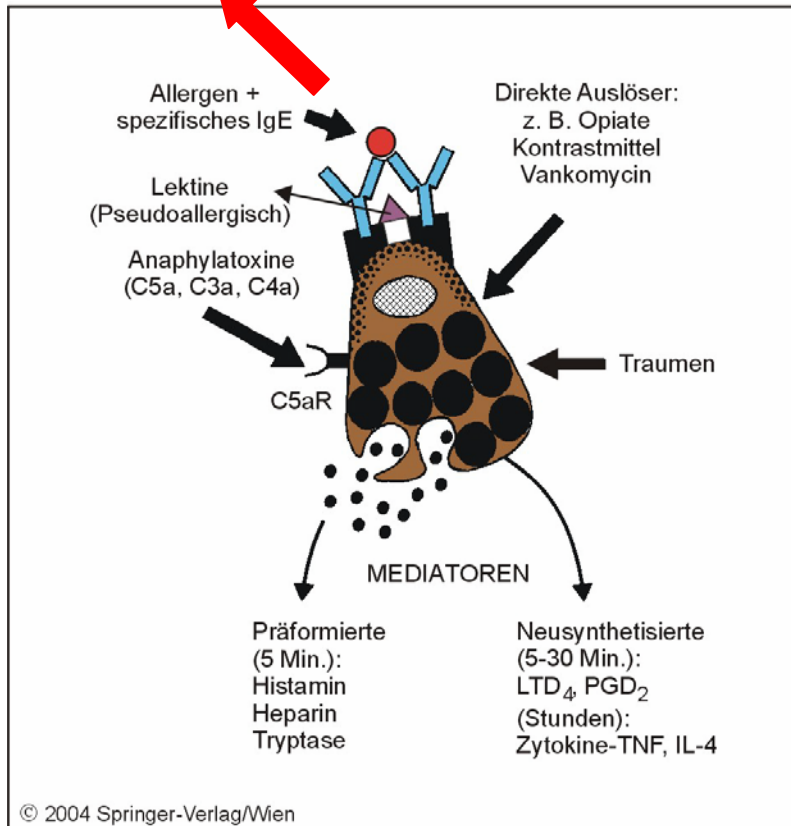
## **Mechanism von Mediator-Freizetzung**

- Cross-linking - FcεRI
- Anaphylatoxine – C3a, C5a
- Neuropeptide – Substanz P
- Gewebezersetzung - Traumen
- Toxine – Insektenstiche, Pharmaka (Tubocurarin)

# Mastzellen, basophile Granulozyten

## - Mechanismen von Mediatoren-Freisetzung

### Allergie



Mast cells play a key role in onset of allergy symptoms. Upon subsequent exposure, the allergen binds to IgE on mast cells, causing the cells to degranulate and release the contents of their cytoplasmic granules.

# Der zelluläre Schenkel der natürlichen Abwehr

## *Phagozytose:*

- ❖ Polymorphkernige Granulozyten - Neutrophile
- ❖ Eosinophile
- ❖ Makrophagen

## *Unspezifische Abwehr über Mediatorenausschüttung:*

- ❖ Mastzellen, basophile Granulozyten

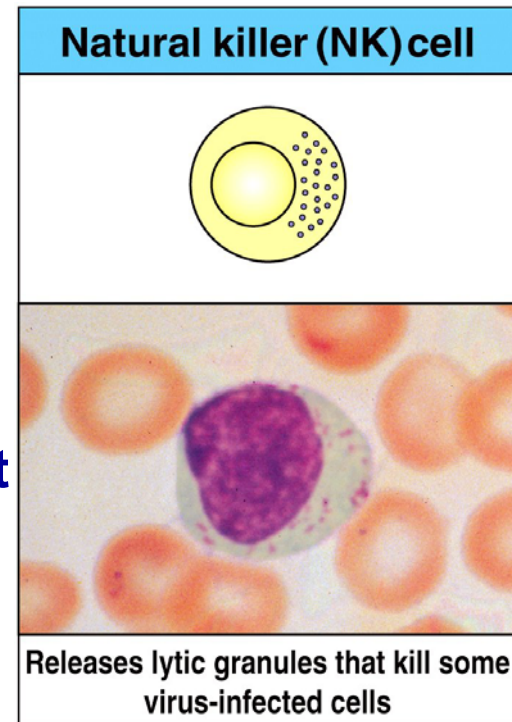
## *Zytotoxizität:*

- ❖ zytotoxische Zellen (NK-, K-Zellen)

# Die NK-Zellen – natürliche Killerzellen

## - Zellulärer Teil der natürlichen intrazellulären Abwehr

- ❖ Im peripheren Blut: 5-10% der Lymph.
- ❖ Oberflächen-Antigen: CD16 (Fc $\gamma$ RIII), CD56
- ❖ Zytotoxische Substanzen: Perforin, Granzyme → Tumorzellen, Virusinfizierte Zellen töten (ADCC)
- ❖ Rezeptoren:
  - NKR (NK-Zell-Rezeptor) → zytotoxische Aktivität
  - KIR (Killer cell Ig-like receptor)
- ❖ Aktivität steigt nach Kontakt mit IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , IL-12, IL-2



## K-Zellen

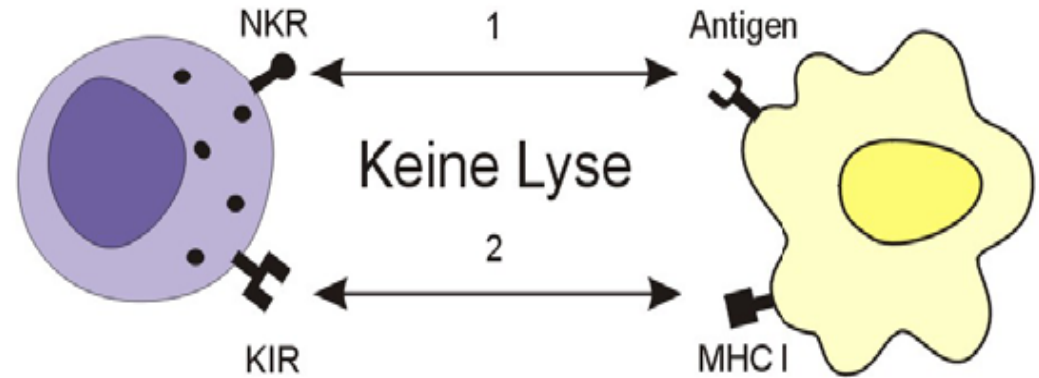
- ❖ Fc-Rezeptor (CD16) → Antikörper → ADCC



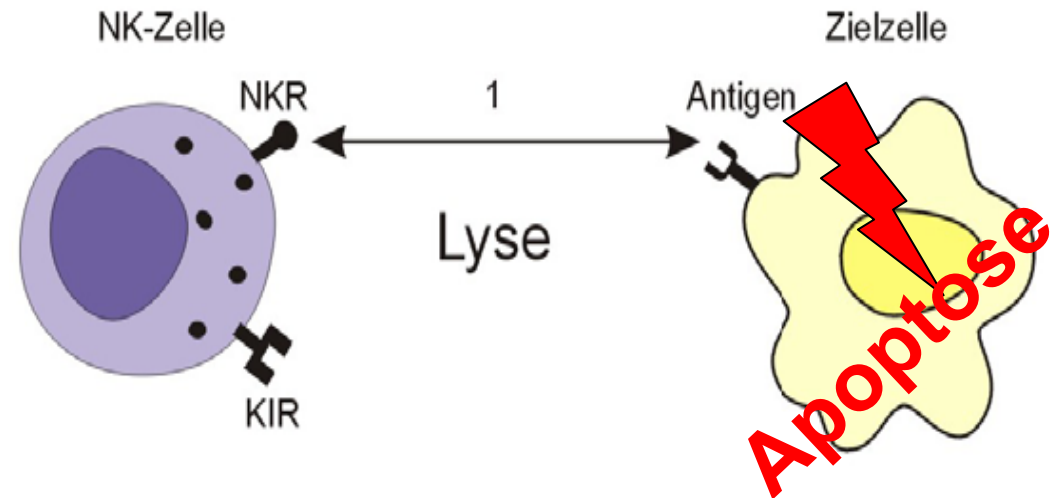
# Die NK-Zellen

## - Mechanismen

1. NK erkennt MHC I mit KIR oder CD94: NKG2 auf gesunden Zellen → **inhibitorisches Signal**



2. NK findet oder erkennt MHC I nach Virusbefall nicht → **inhibitorisches Signal fehlt** → **Apoptose induziert**



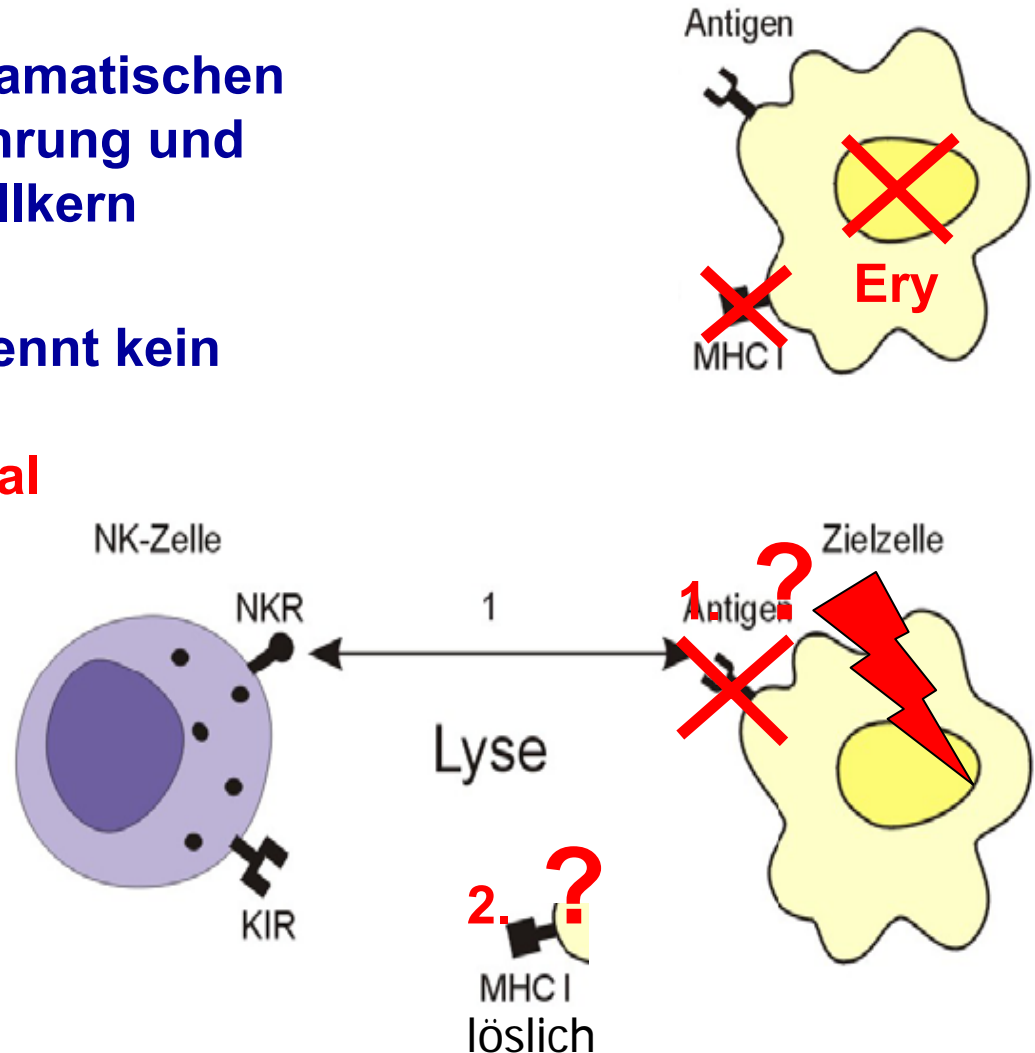
# NK-Zellen erkennen MHC I-Moleküle

Tissue	MHC class I	MHC class II
<b>Lymphoid tissues</b>		
T cells	+++	+*
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Other antigen-presenting cells (eg Langerhans' cells)	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
<b>Other nucleated cells</b>		
Neutrophils	+++	-
Hepatocytes	+	-
Kidney	+	-
Brain	+	- †
<b>Non-nucleated cells</b>		
Red blood cells	-	-

# Die NK-Zellen

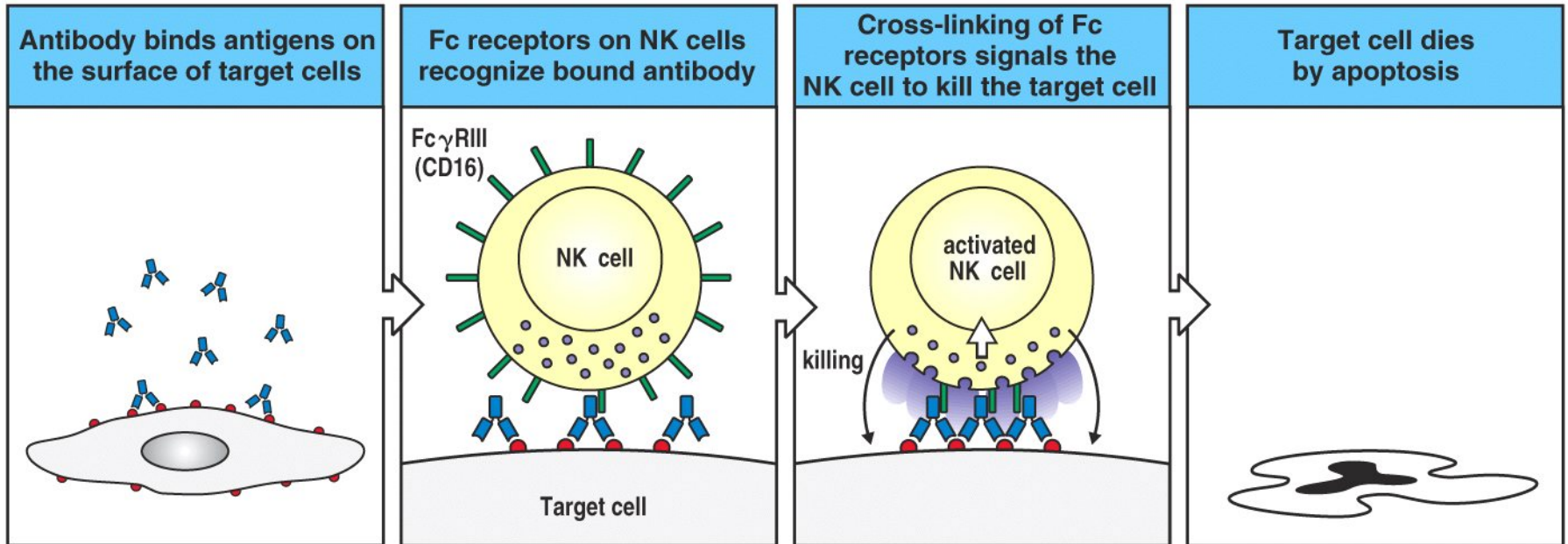
## - Mechanismus bei Erys ohne MHC I

1. Virusbefall hat keine dramatischen Folgen → keine Vermehrung und Verbreitung, da kein Zellkern
2. NK-Rezeptor (NKR) erkennt kein Antigen auf Erys →  
**kein aktivierendes Signal**
3. und/oder Erys fischen lösliche MHC I →  
**inhibitorisches Signal „geborgt“**



# Die NK-Zellen

- Zusammenhang mit spezifischer Abwehr: **ADCC**  
(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)



# NK-Zellen lösen Apoptose aus

## Nekrose

der am lebenden Organismus stattfindende, **pathologische** Untergang einzelner oder mehrerer Zellen

- Zusammenbruch Ionengradient
- Desintegration der Zelle
- Auslösung von Entzündung (zytosolische Bestandteile)

Beispiel:

Granulozyten → Nekrose der Zielzellen, aber auch der umliegenden gesunden Zellen → Eiter

## Apoptose – programmierter Zelltod

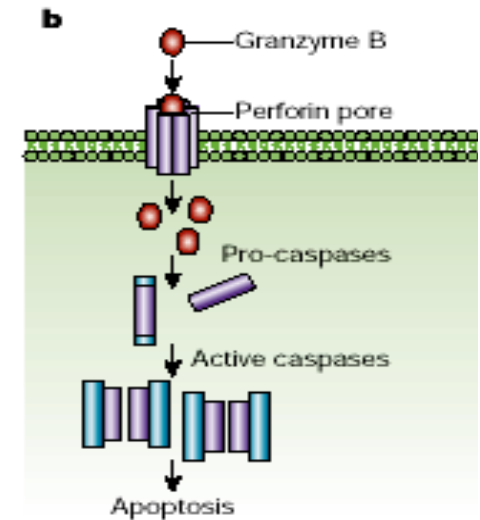
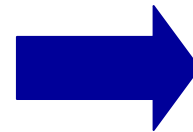
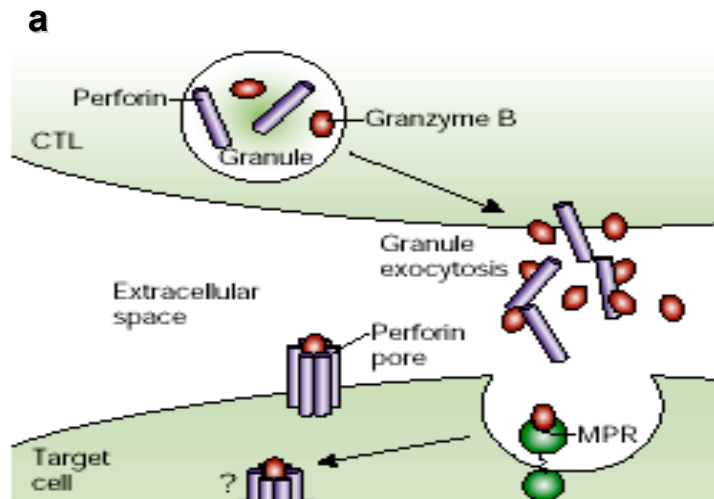
**physiologischer** Untergang einzelner Zellen oder bestimmter Zellpopulationen  
→ programmierter Zelltod

- Aktiv
- Zellen schrumpfen
- Pseudopodien = apoptotic bodies → phagozytiert
- Endonukleasen fragmentieren DNA
- KEINE Entzündung

Beispiel:

NK-Zellen (wie auch zytotoxische T-Zellen)  
→ punktgenaue Killer

# Perforin/granzyme B induziert Zelltot bei NK-Zellen und zytotoxische T Zellen



# Immunantwort

**natürliche  
(angeborene)**

**Zellulär**  
Phagozyten,  
NK-Zellen,  
Mastzellen,  
Endothelzellen,  
Epithelzellen...

**Humoral**  
Komplements.,  
einige Zytokine,  
Enzyme ...

**spezifische  
(erworbene)**

**Zellulär**  
T-Lymp.  
Zytotoxizität  
T-Helfer Zellen

**APC**

**Humoral**  
B-Lymp.  
Antikörper

# Der humorale Schenkel der natürlichen Abwehr

## Lösliche Plasmaproteine und Mediatoren aus Zellen

- reaktive Sauerstoffmetaboliten
- Lipidmediatoren (PG, Thromboxane, PAF)
- Biogene Amine (Histamin, Serotonin)
- Interleukine (IL-1, -6, -8) und Interferone (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ )
- GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
- Komplementsystem

## Funktion

- direkte Abwehr extrazellulärer Erreger
- Chemotaxis
- Opsonisierung
- Entzündungsleitung durch Zell-aktivierung und Zellneubildung



# ***Das Komplementsystem***

## **Komplement:**

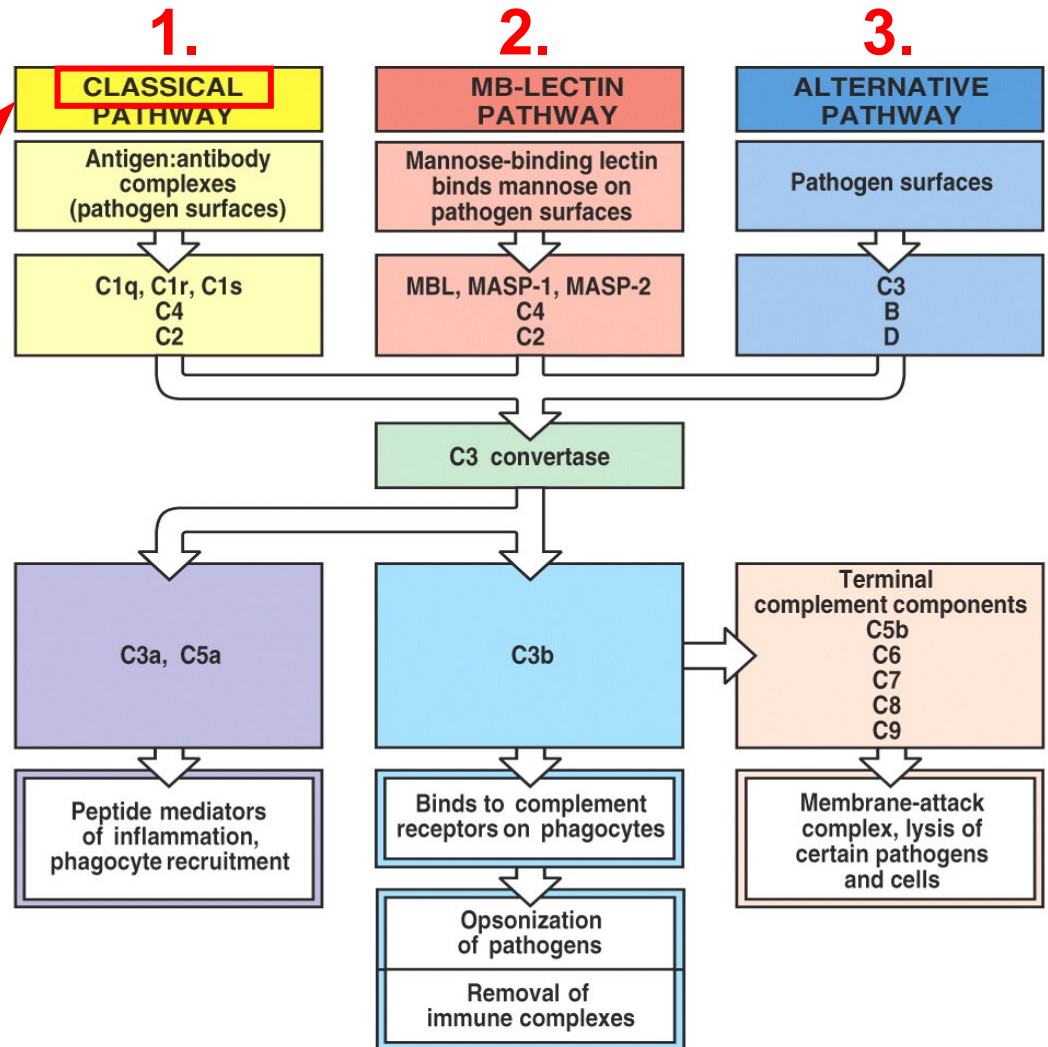
- ❖ wärmelabile Serumproteine (inaktiv)
- ❖ Zelloberfläche-Proteine

## **Definition**

**Komplement ist ein System von Plasmaproteinen, die mit gebundenen Antikörpern und Oberflächenrezeptoren interagieren, um bei der Beseitigung von Krankheitserregern zu helfen.**

# Das Komplementsystem

## 3 Aktivierungs-Wege

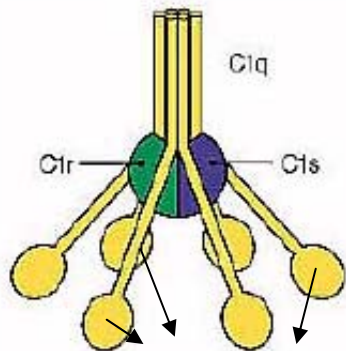


**Konnex zum  
Spezifischen  
Immunsystem!**

# 1. Der klassische Weg

Eigentlich spezifische Abwehr, wegen Beteiligung von Immunglobulinen.

C1: Komplex aus C1q, C1r, C1s

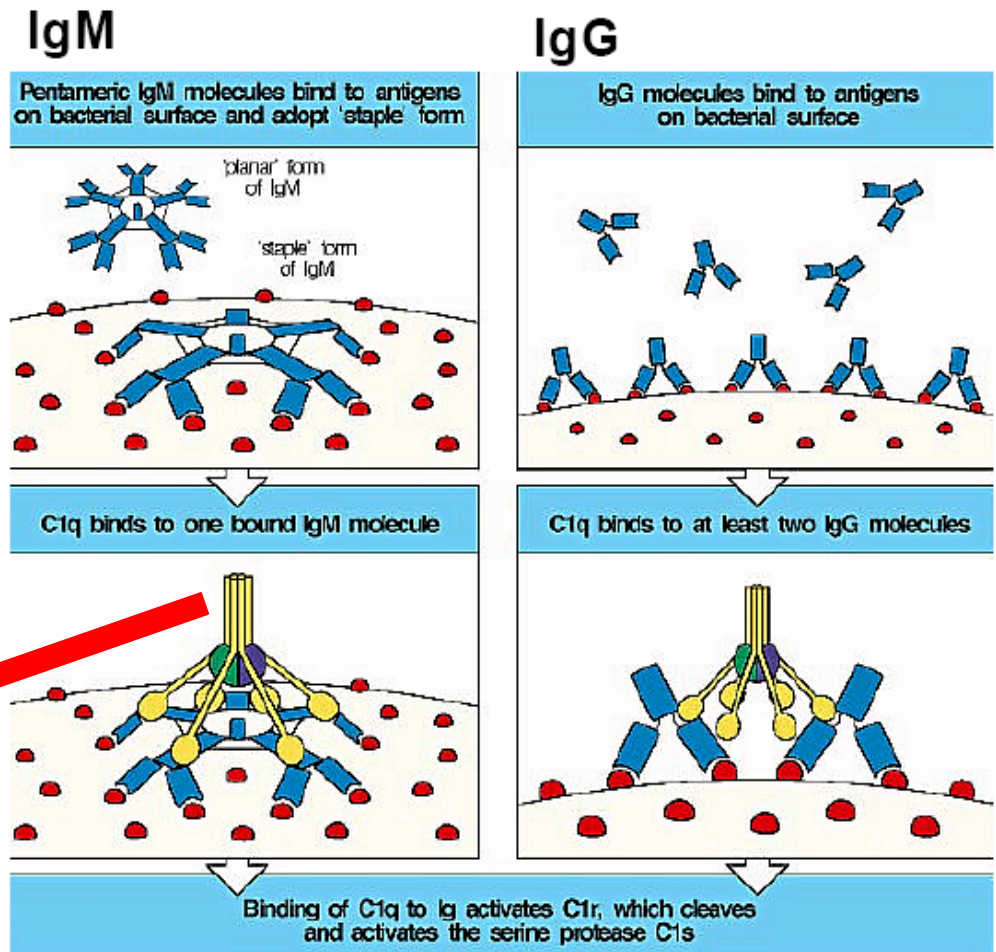


Bindung an Fc-Domäne



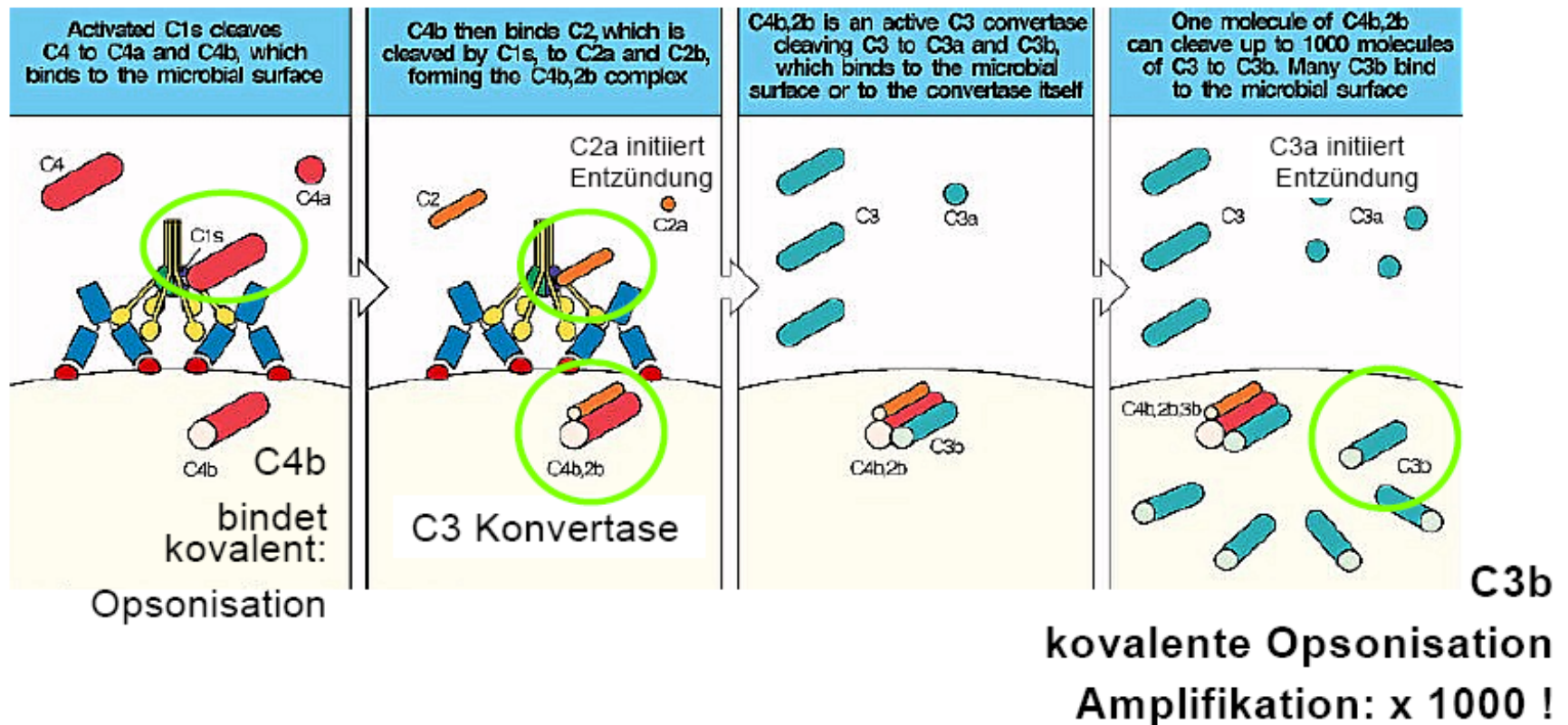
aktivierte C1q-Molekül

C1q bindet an IgM/IgG und Aktiviert Serinprotease C1s



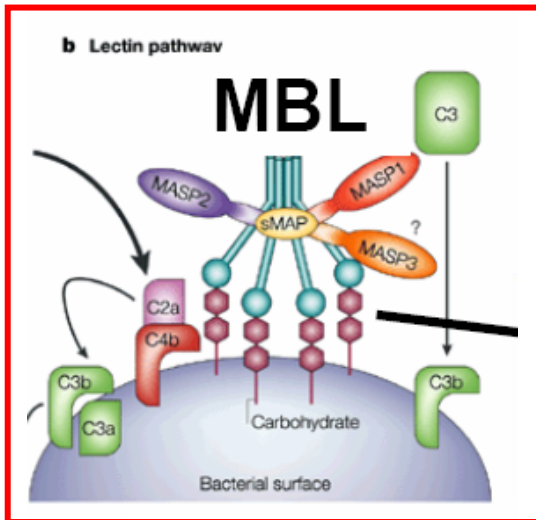
# Der klassische Weg

## C3 Konvertase deponiert große Menge an C3b Molekülen an Pathogenoberfläche



## 2. Der Lektin-Weg

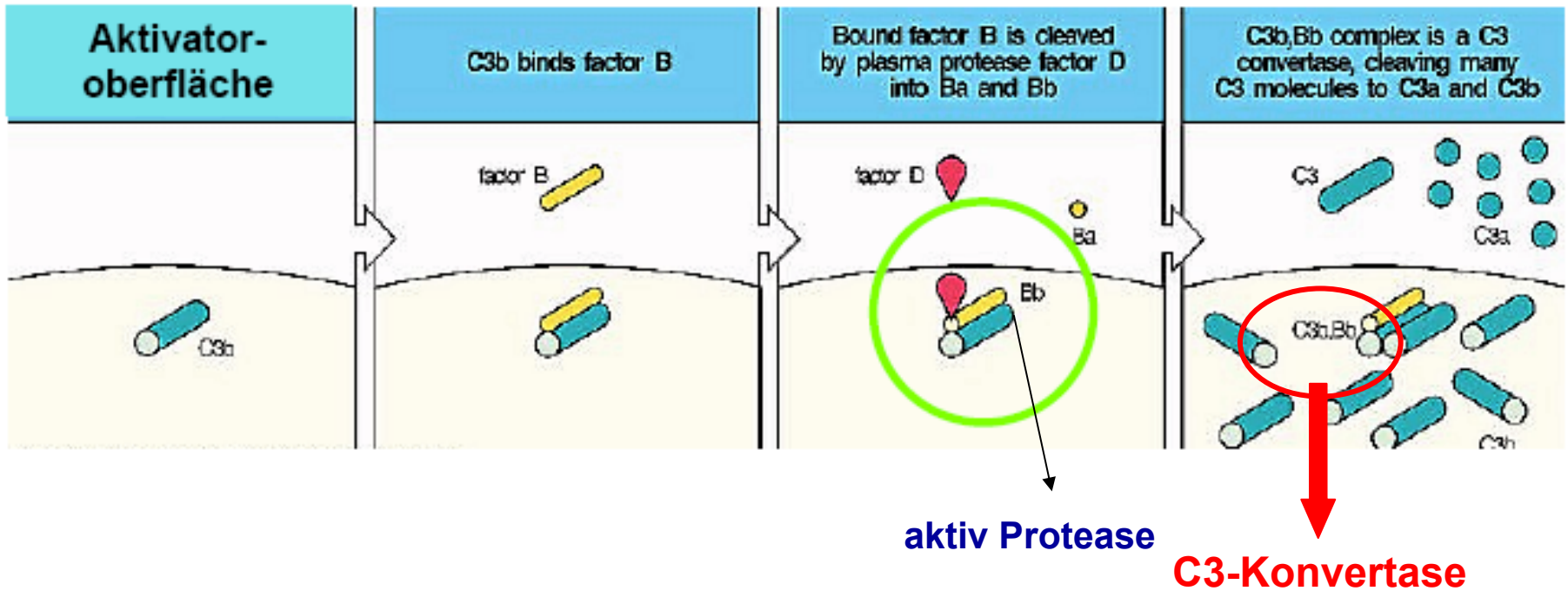
- braucht gleiche Komponenten wie der Klassische Weg
- Resultate: Anaphylatoxine, Opsonisation, MAC



- binding of mannose-binding-protein (MBL) or ficolin
- to MBL-associated serine proteases MASPs (MASP1, MASP2, MASP3)
- MASP2, MASP3 – spalten C4 und C2

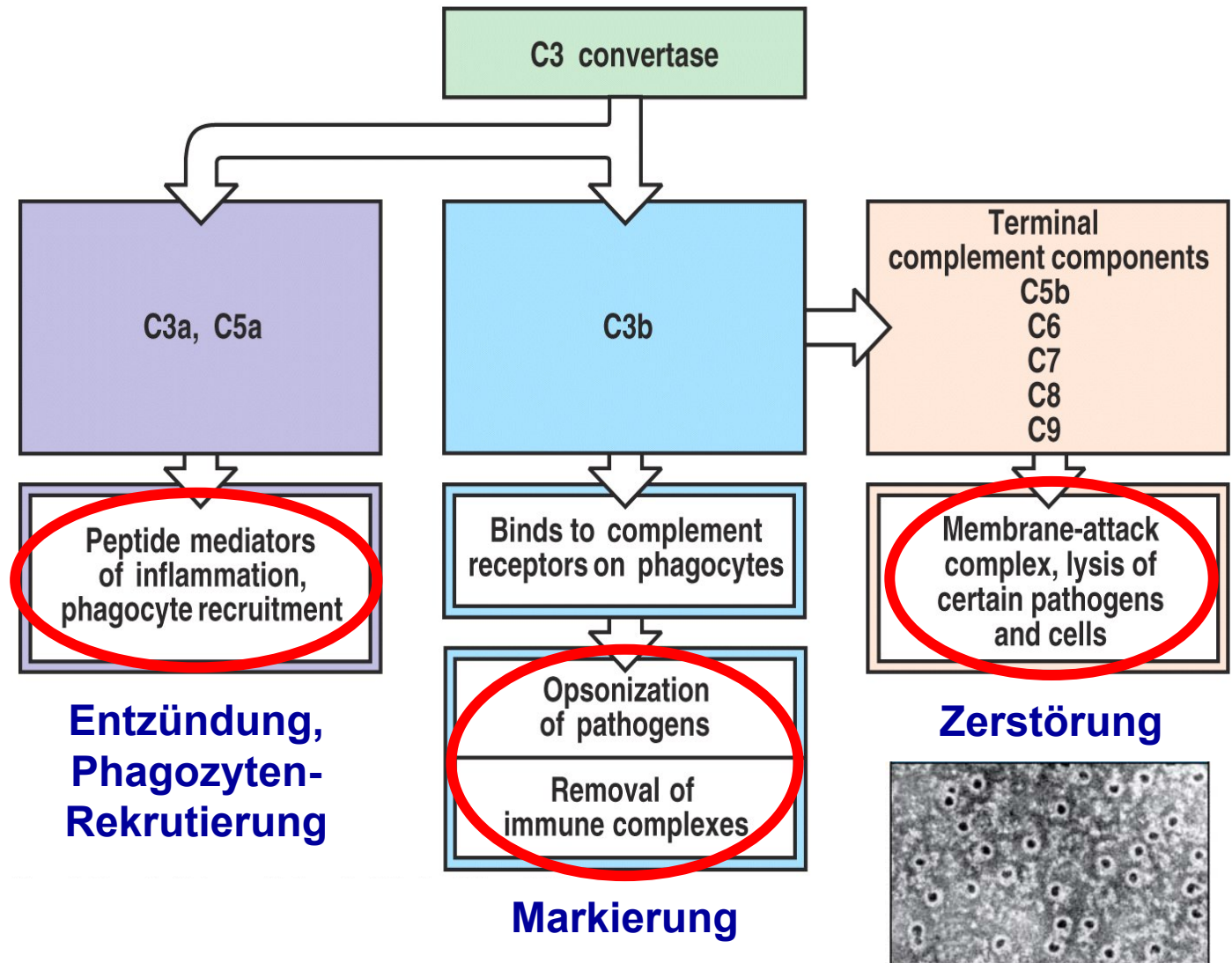
### 3. Der alternative Weg

- C3b oder „iC3b“, ein ohne Spaltung verändertes C3b, sind Voraussetzung
- Autoaktivierung andauernd
- Aktivatoroberfläche: LPS, Viren, Bakterien, Protozoen, Tumorzellen



# Das Komplementsystem

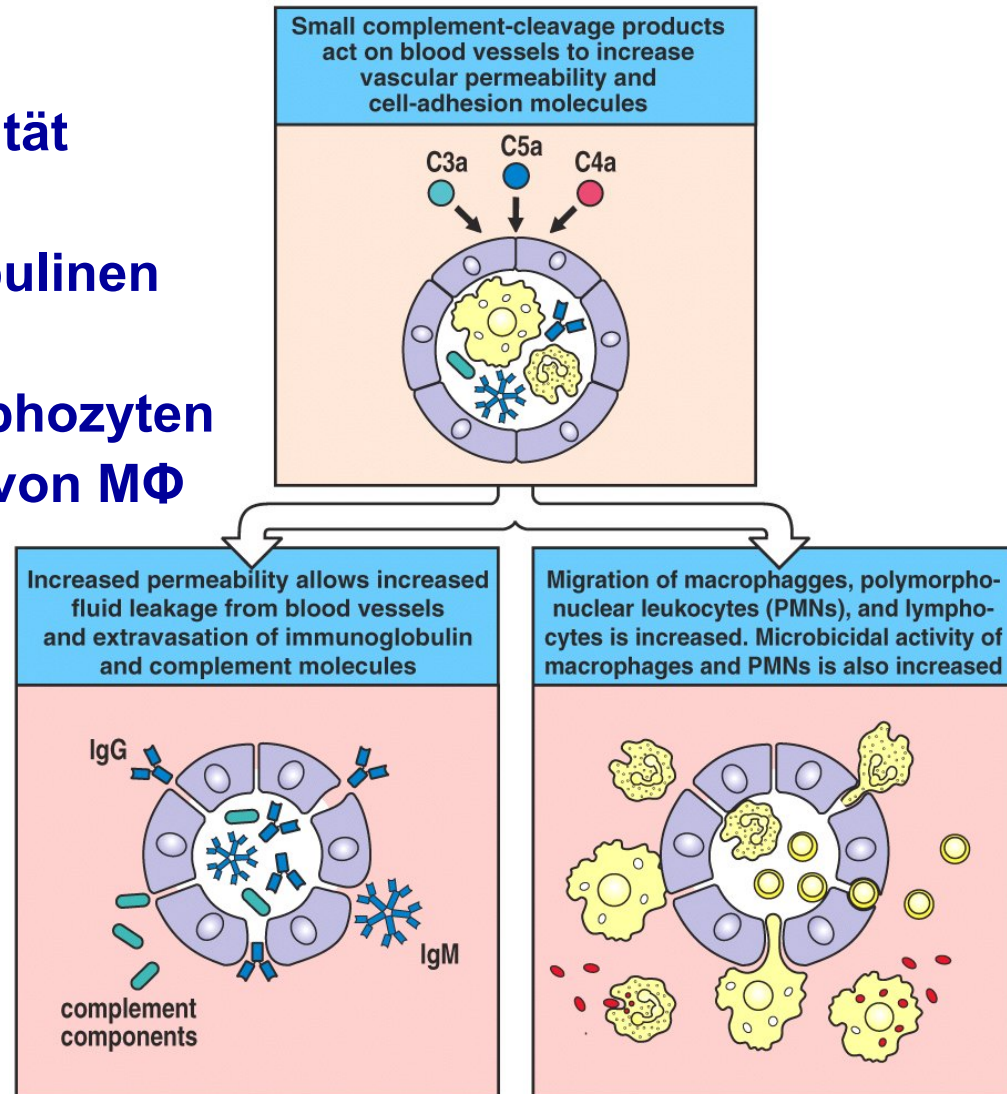
## Die Effekte



# Das Komplementsystem

## - Die Entzündungsmediatoren

- Erhöhen vaskuläre Permeabilität und Adhäsionsmoleküle
- Extravasation von Immunglobulinen und Komplementfaktoren
- Migration von MΦ, PMN, Lymphozyten
- erhöhte mikrobizide Aktivität von MΦ und PMN





# ***Das Komplementsystem***

## ***C3b***

- **Bindung der Phagozyten an Komplement-Rezeptoren**
- **Opsonisation**
- **Entsorgung von Immunkomplexen**
- **Freisetzung von MAC bzw. terminalen Komplement Komponenten**

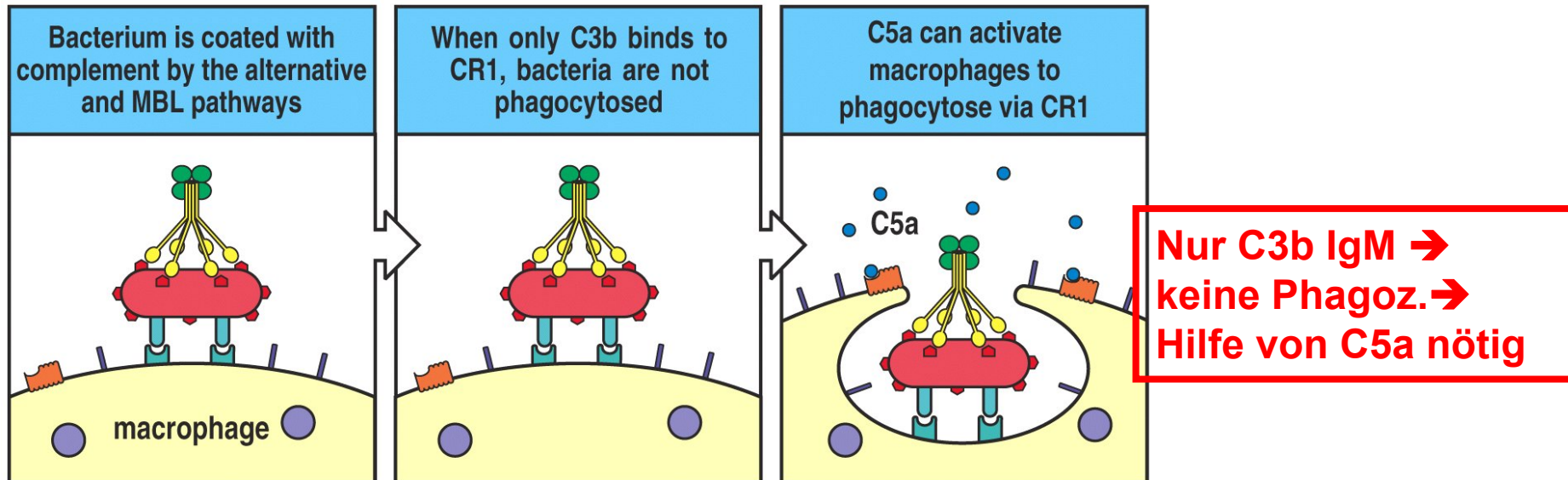
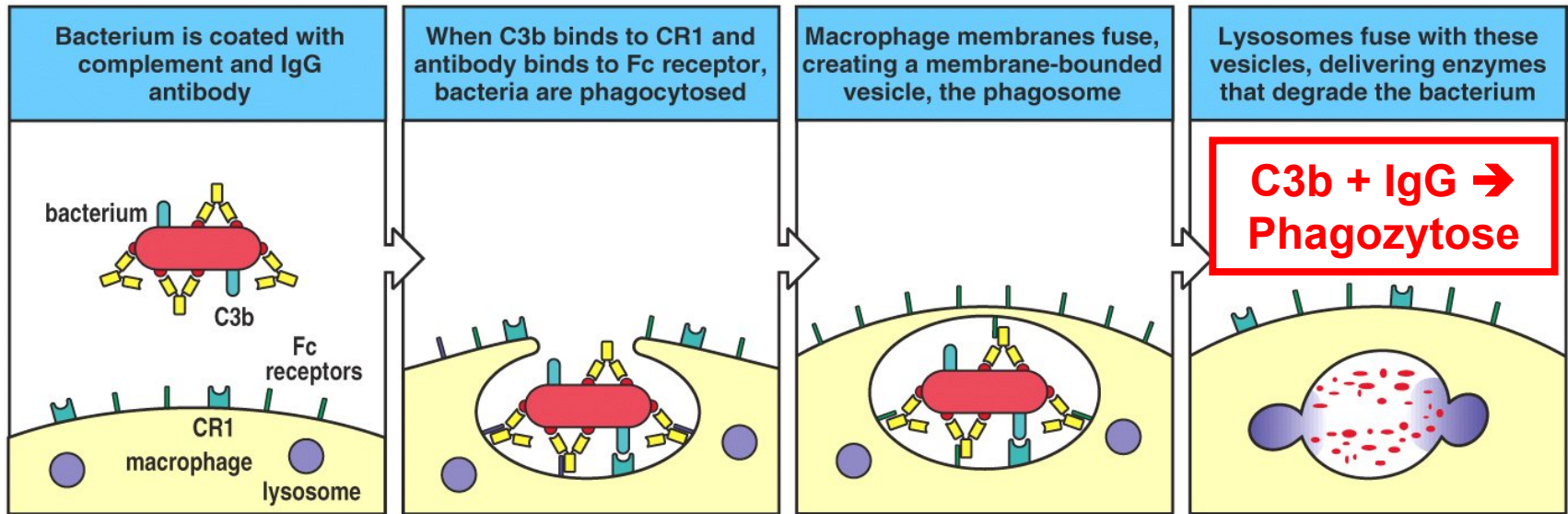
# Das Komplementsystem - Zellen mit passenden Rezeptoren

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein-Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein-Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150,95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
C5a receptor	C5a	Binding of C5a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes
C3a receptor	C3a	Binding of C3a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes



**Anaphylatoxine**

# Das Komplementsystem - Verstärkung der Phagozytose



# Das Komplementsystem - Kontrollmechanismen

Regulatory proteins of the classical and alternative pathways	
Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2b, or C3b displacing Bb; cofactor for I
Factor H (H)	Binds C3b, displacing Bb; cofactor for I
Factor I (I)	Serine protease that cleaves C3b and C4b; aided by H, MCP, C4BP, or CR1
Decay-accelerating factor (DAF)	Membrane protein that displaces Bb from C3b and C2b from C4b
Membrane cofactor protein (MCP)	Membrane protein that promotes C3b and C4b inactivation by I
CD59 (protectin)	Prevents formation of membrane-attack complex on autologous or allogenic cells. Widely expressed on membranes