

Immunology Basics

Journal Club Winter Semester 2012

Part 1

- 1) Stefan Janik: Die dendritische Zelle
- 2) Christine Bekos: Paul Ehrlich
- 3) Andreas Mitterbauer: Edward Jenner (Smallpox)
- 4) Jonathan Kliman: Antigenerkennung (Spezifität, Diversität, Affinität, Avidität)
- 5) Matthias Zimmermann: Ilja Metschnikov (Phagozytose)
- 6) Lucian Beer: Primaten – innere Systematik
- 7) Thomas Schweiger: Angeborene Immundefizienzen
- 8) Stephan Salzmann: NK-Zellen und die ‚missing self‘-Hypothese
- 9) Patrick Altmann: Nude-Mice and RAG-Deficient Mice
- 10) Christoph Nikolowsky: Erworbene Immundefizienzen

Dendritische Zelle (DC)

Ursprung aus dem KM -> gelangt als unreife DC ins Blut

Phagozytose, Makropinozytose und v.a. **Antigenpräsentation (APC)**

Bestandteil des angeborenen Immunsystems (zellulärer Anteil)

Der Vermittler zwischen **angeborenem** und **erworbenen Immunsystems**

APC...Antigen Presenting Cell; z.B.: DC, Makrophagen, B-Zelle

Vermittlung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem

1. Unreife DC trifft im Körper auf Antigen -> z.B.: in der Haut (Langerhans'sche Zelle)
2. Erkennung eines fremden Antigens über Rezeptoren -> z.B.: Pattern Recognition Receptor (PRR)
3. Phagozytose oder Makropinozytose -> Antigenprozessierung
4. Präsentation über MHC I oder MHC II Rezeptoren und weitere Differenzierung zu reifen DC
5. **Einwanderung** in **sek.lymphatische Organe** -> Lymphknoten
6. Kontakt und **Aktivierung** naiver T-Zelle

Aktivierung der naiven T-Zellen

- a) CD8+ T-Zellen = cytotoxischen T-Zellen
- b) CD4+ T-Zellen = T-Helferzellen

Erst durch den Kontakt mit Antigenen (**DC**) werden naive T-Zellen aktiviert

= T-Effektorzellen

Merke:

CD8+ Zellen interagieren mit MHC I Rezeptoren

CD4+ Zellen interagieren mit MHC II Rezeptoren

T-Effektorzellen – Signal 1, 2, 3

Wichtig:

1. MHC – TCR Interaktion reicht nicht aus um T-Zellen zu aktivieren
= nur **Signal 1**
2. **Signal 2** ist notwendig -> **Costimulator** von APC (=Rezeptor-Ligand-Interakt.)
3. **Signal 3** entscheidend welche Effektorzelle entsteht. Signal 3 sind Cytokine vorwiegend von APC

Zusammenfassung

Fall 1

DC präsentiert Antigen über MHC I Rezeptor -> wird nur von CD8+ T-Zellen erkannt -> Differenzierung zu cytotoxische T-Effektorzelle

Fall 2

DC präsentiert Antigen über MHC II Rezeptor -> wird von CD4+ T-Zelle erkannt
Signal 3 entscheidet welche T-Helferzelle entsteht:

1. **IFN γ** -> Entstehung von **Th 1 Helferzellen** -> Aktivieren v.a. **Makrophagen und B-Zellen**
2. **IL 4** -> Entstehung von **TH 2 Helferzellen** -> Akt. von **B-Zellen**
3. **TGF β** -> Entstehung von **Th17 Helferzellen** -> Akt. von **neutrophilen Granulozyten**

Take – Home – Message

1. Dendritische Zellen sind die **wichtigsten APC**
2. Hauptaufgabe ist **Vermittlung** zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem durch **T-Zellaktivierung**
3. **Voraussetzung** für gezielte und effiziente Immunabwehr

Forschung: DC bei Krebstherapie

Quellen: Janeway Immunologie; 7.Auflage

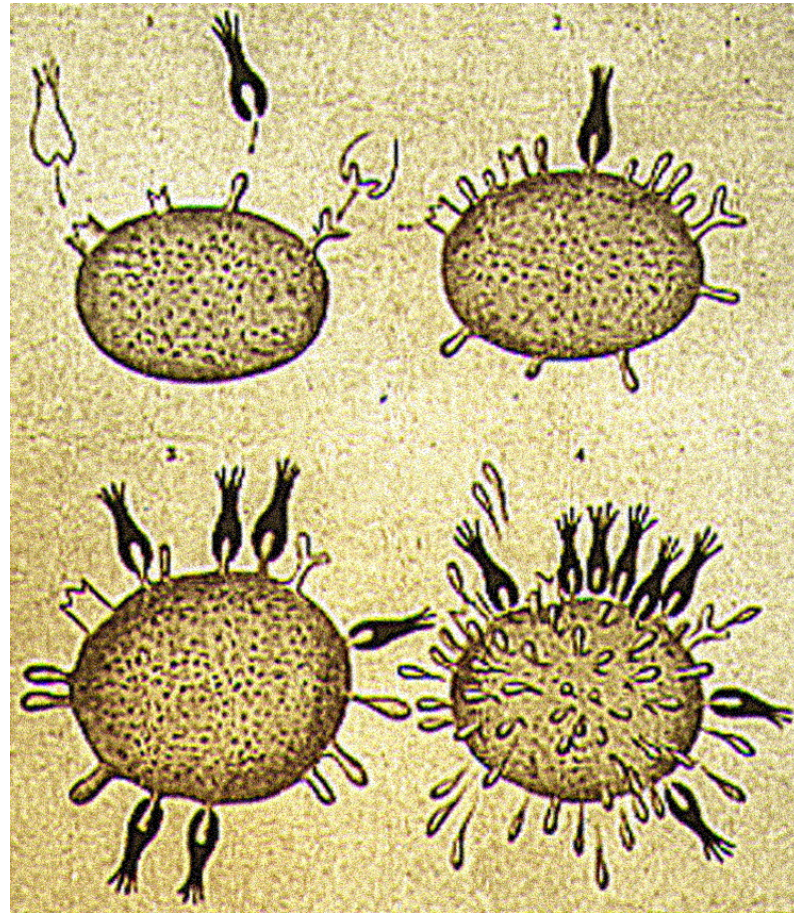
Paul Ehrlich

(1854 – 1915)

- Beschreibung von Granulozyten und Mastzellen
- Diazoreaktion zur Diagnostik des Typhus
- Immunologie: Immunisierung, „Vererbung“ von Immunität, Seitenkettentheorie
- Anfänge der Diphtherie- und Tetanusimmunisierung
- Krebsforschung
- Therapie der Syphilis mit Salvarsan



Seitenkettentheorie (1897)



Winau F, Westphal O, Winau R. **Paul Ehrlich--in search of the magic bullet.** *Microbes Infect.* 2004 Jul;6(8):786-9.

- Jede Zelle besitzt eine Vielzahl an Seitenketten, die verschiedene Gifte binden (Schlüssel-Schloss-Prinzip)
- Blockierte Seitenketten werden durch neue ersetzt
- Reproduktion kann trainiert werden (Immunisierung)
- Überschuss an Seitenketten werden als Antikörper ins Blut abgegeben (Magic Bullets)

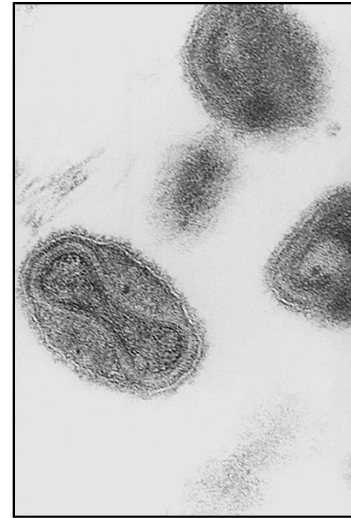
A small Story of Smallpox, Edward Jenner and Cows

Labmeeting 15.10.2012

Smallpox (*Pocken, Blattern*)

Virus classification : *Orthopoxvirus*

Species : *Variola major, Variola minor*



370,000x

History

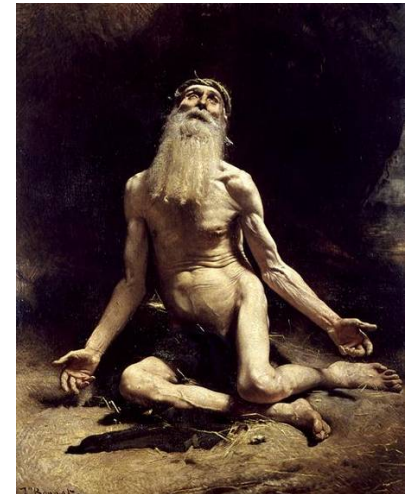
Probably around since 10,000 BC

Smallpox skin lesions found on faces of mummies 1570–1085 BC

Old Testament (Job, Sixth Plagues of Egypt)

Smallpox in Europe sometime between the fifth and seventh centuries

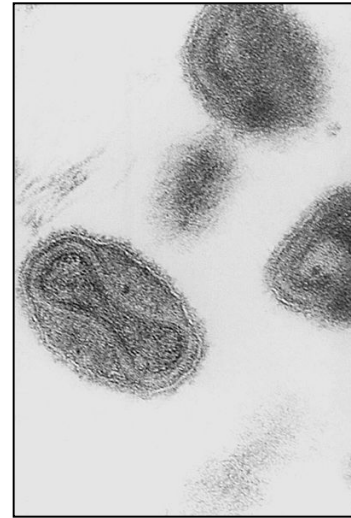
18th century in Europe, 400,000 people died annually of smallpox, and one third of the survivors went blind



Smallpox (*Pocken, Blattern*)

Virus classification : *Orthopoxvirus*

Species : *Variola major, Variola minor*



370,000x

Signs and Symptoms

Airborn: Transmission occurs through inhalation

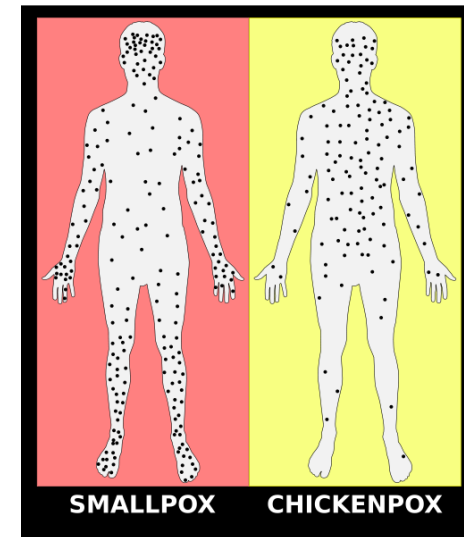
Incubation period between 12 and 14 days

fever of at least 38.5 °C, muscle pain, malaise, headache

Around day 14 first visible lesions



Signs and Symptoms



In contrast to the rash in smallpox, the rash in chickenpox occurs mostly on the torso, spreading less to the limbs.

Erkrankung	Species	Virus	Mortality
Echte Pocken	Variola vera, Variola major	<i>Orthopoxvirus variola</i>	10–90 %
Weißer Pocken	Variola minor, Alastrim	<i>Orthopoxvirus variola var. alastrim</i>	1–5 %

Edward Jenner 17 May 1749 – 26 January 1823

With 13 he was apprenticed to a country surgeon and apothecary

There he heard a dairymaid say, “I shall never have smallpox for I have had cowpox. I shall never have an ugly pockmarked face.”

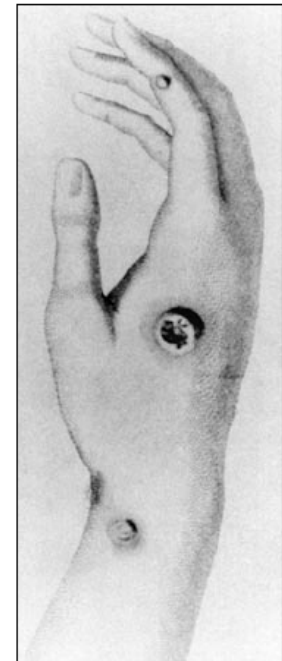
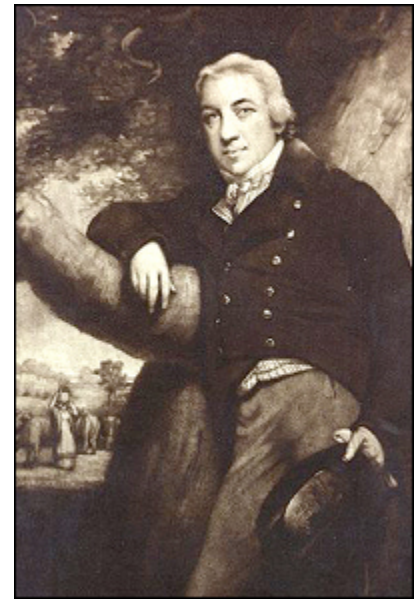
In May 1796, Edward Jenner found a young dairymaid, Sarah Nelms, who had fresh cowpox lesions on her hands and arms

On May 14, 1796, using matter from Nelms’ lesions, he inoculated an 8-year-old boy, James Phipps.

The boy developed mild fever and discomfort in the axillae. After 10 days no signs of any medical conditions.

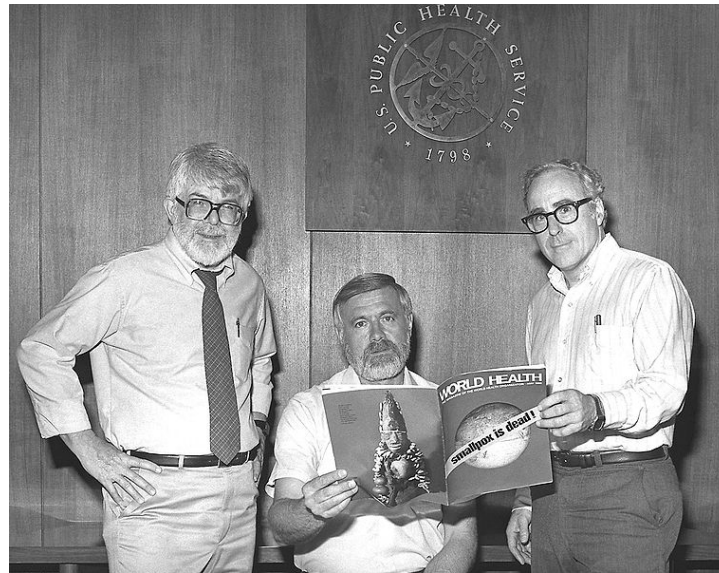
In July 1796, Jenner inoculated the boy again, this time with matter from a fresh smallpox lesion.

Jenner decided to call this new procedure **vaccination** The Latin word for cow is *vacca*, and cowpox is *vaccinia*





In 1979, the World Health Organization declared smallpox an eradicated disease



Three former directors of the Global Smallpox Eradication Program read the news that smallpox had been globally eradicated



Christian
Doppler
Laboratory

for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Antigenerkennung

Spezifität, Diversität, Affinität, Avidität

Antigenerkennung im angeborenen Immunsystem

- Zellen des angeborenen Immunsystems besitzen **pattern recognition receptors PRRs** (zB: Toll-like receptors, NOD-like receptors,...)
- Mit diesen binden sie an **pathogen-associated molecular patterns, PAMPs** (zB: Lipopolysacaride, bakterielle Kohlenhydrate, doppelsträngige RNA,...)
- Die Bindung von PRRs an PAMPs führt zur Immunantwort.

NK-Zellen

- besitzen aktivierende und inhibierende (binden bestimmte MHC-Moleküle) Rezeptoren
- Sie werden aktiviert wenn:
 - ein aktivierendes Signal einfällt **UND**
 - MHC Signal wegfällt (missing self)

Antigenerkennung im adaptiven Immunsystem

B-Zellen

- Besitzen membrangebundene Immunglobuline als B-Cell receptors, BCRs.

T-Zellen

- Antigene müssen durch **APCs** (dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen, B-Zellen) **prozessiert** werden, und von **MHC** Molekülen **präsentiert** werden.
 - MHC Klasse I: zytoplasmatische AG (virale Proteine)
 - MHC Klasse II: extrazelluläre AG (Bakterien, Toxine)
- T-Zellen binden den Komplex aus MHC-Molekül und Peptidepitop
 - MHC I durch CD8+ Zellen (zytotoxische T-Zellen)
 - MHC II durch CD4+ Zellen (T-Helfer Zellen)

Begriffserklärung

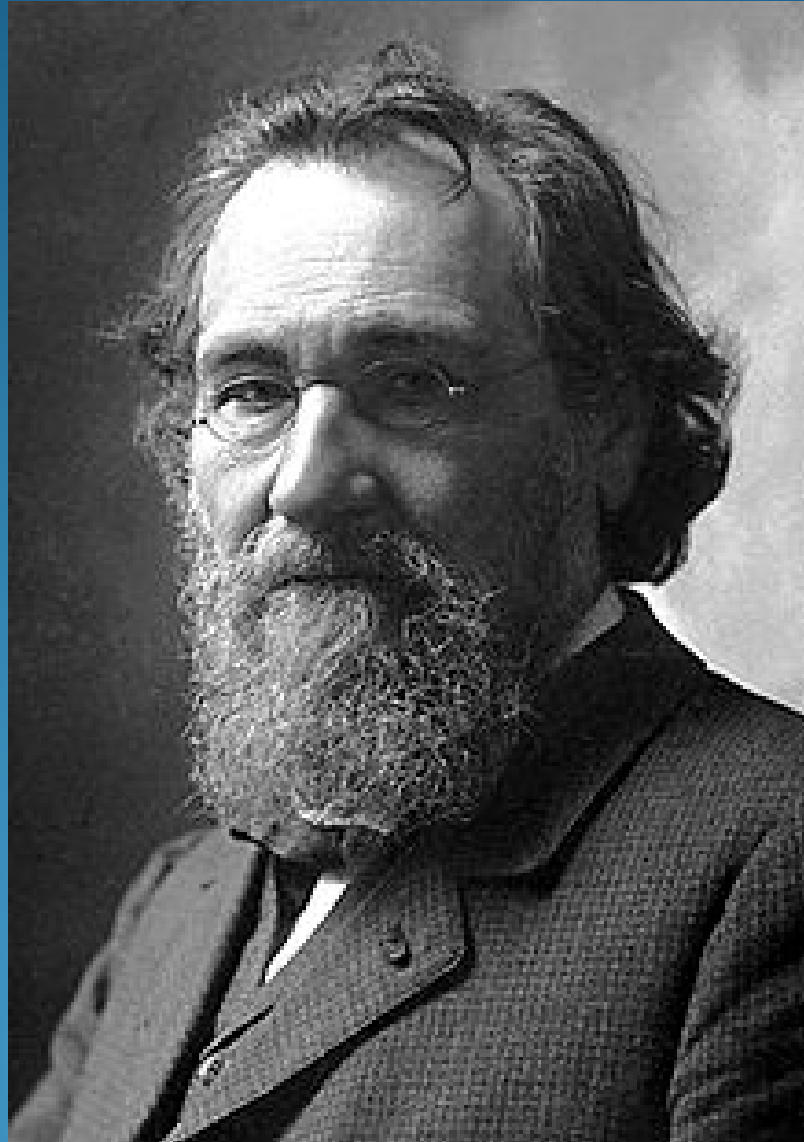
- **Spezifität:** Reaktion eines Antikörpers mit nur einem bestimmten Antigen.
- **Diversität:** Vielfalt von Molekülstrukturen (BCR, TCR)
- **Affinität:** Bindungsstärke zwischen Antikörper und Antigen.
- **Avidität:** Gesamtbindungsstärke zwischen zwei Molekülen, die mehrere Bindungen eingehen können.

Danke für die Aufmerksamkeit!

Quellen

- *Charles A. Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark Shlomchik: Immunologie 5.Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2002*
- *Christine Schütt, Barbara Bröker: Grundwissen Immunologie 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2011*

Ilja Iljitsch Metschnikow



Ilja Iljitsch Metschnikow

1845 – 1916

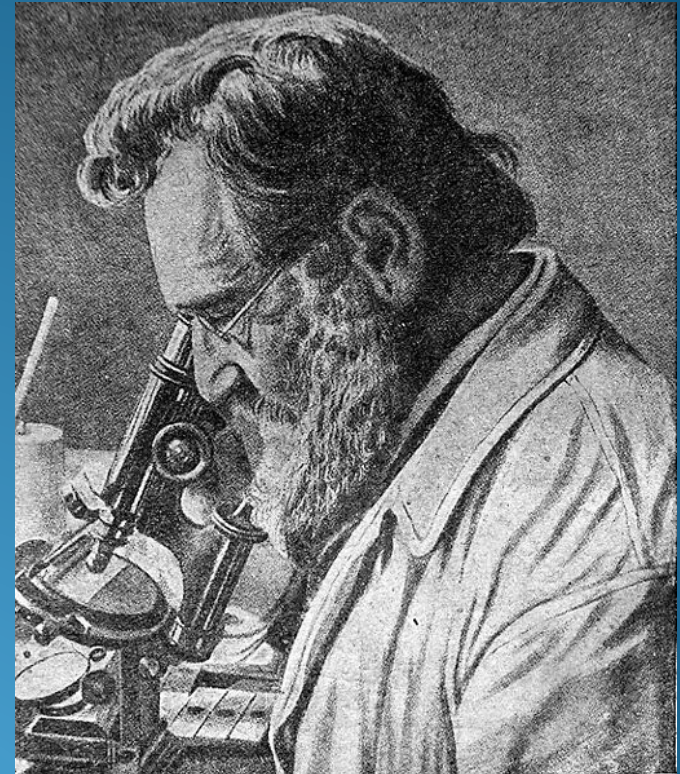
Zoologe – Anatom – Bakteriologe

- Entdeckung der zellulären Immunabwehr (Phagozytose)
- prägte den Ausdruck „Gerontologie“
- erfand und propagierte die probiotische Ernährung
- forschte an Heilmittel gegen Syphilis



Ilya Iljitsch Metschnikow

1893: Beobachtung, wie sich einzelne Zellen im gallertartigen Körper einer Seesternlarve zu einem dorthin eingedrungenen Fremdkörper bewegten, denselben belagerten und schließlich durch Auflösung zerstörten.

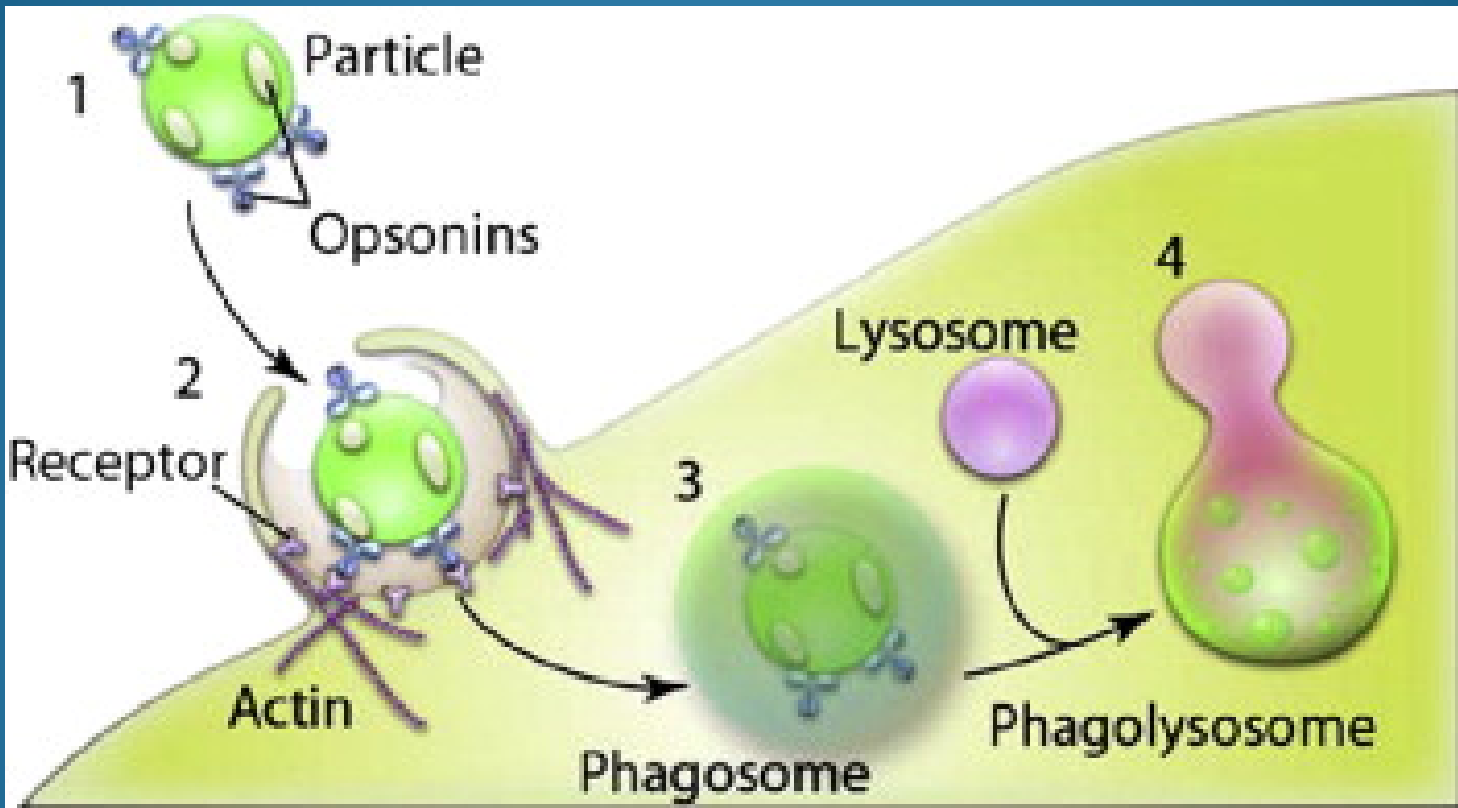


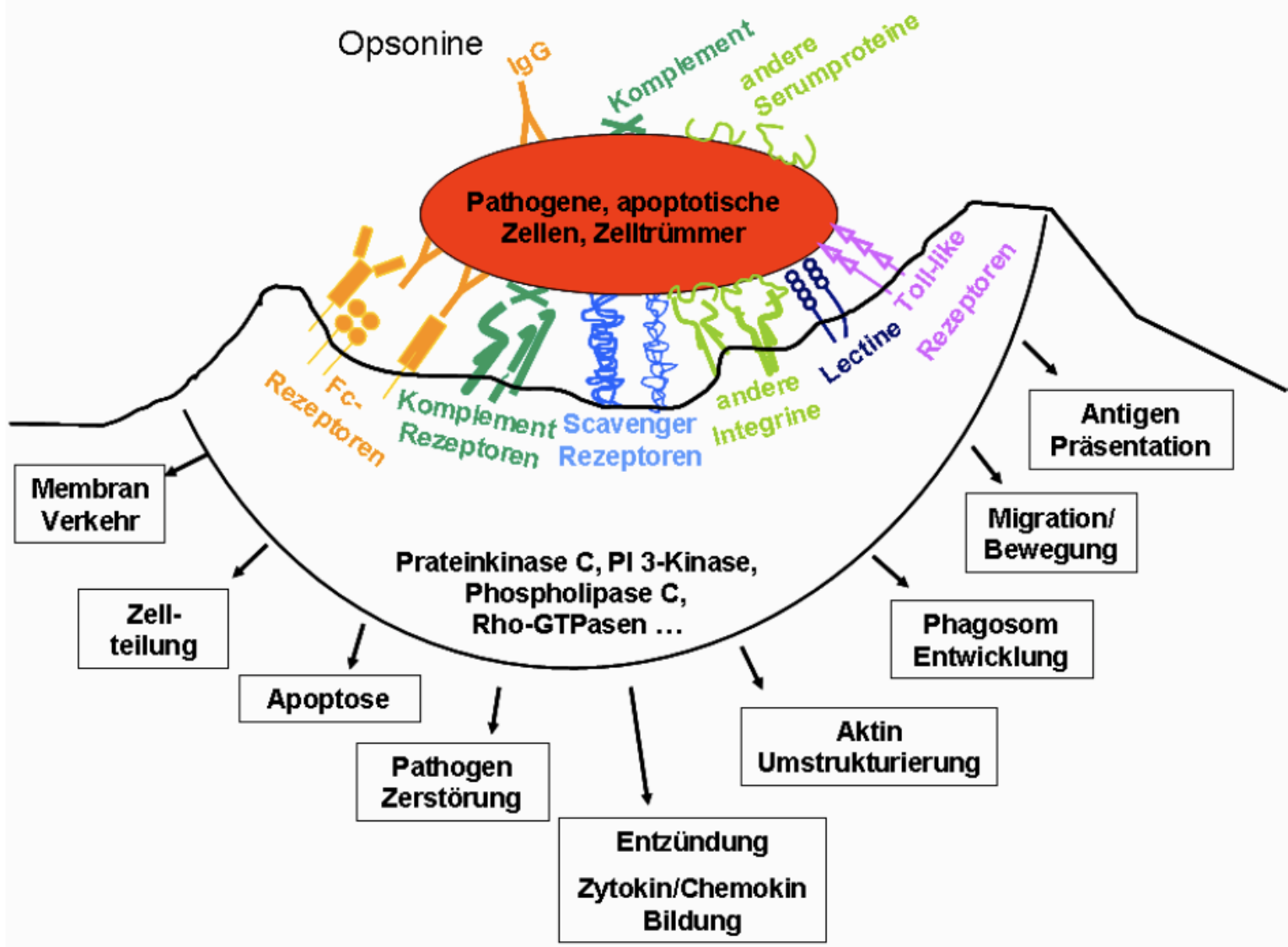
3 zelluläre Aufnahmemechanismen:

Pinozytose

Endozytose

PHAGOZYTULOSE







Christian
Doppler
Laboratory

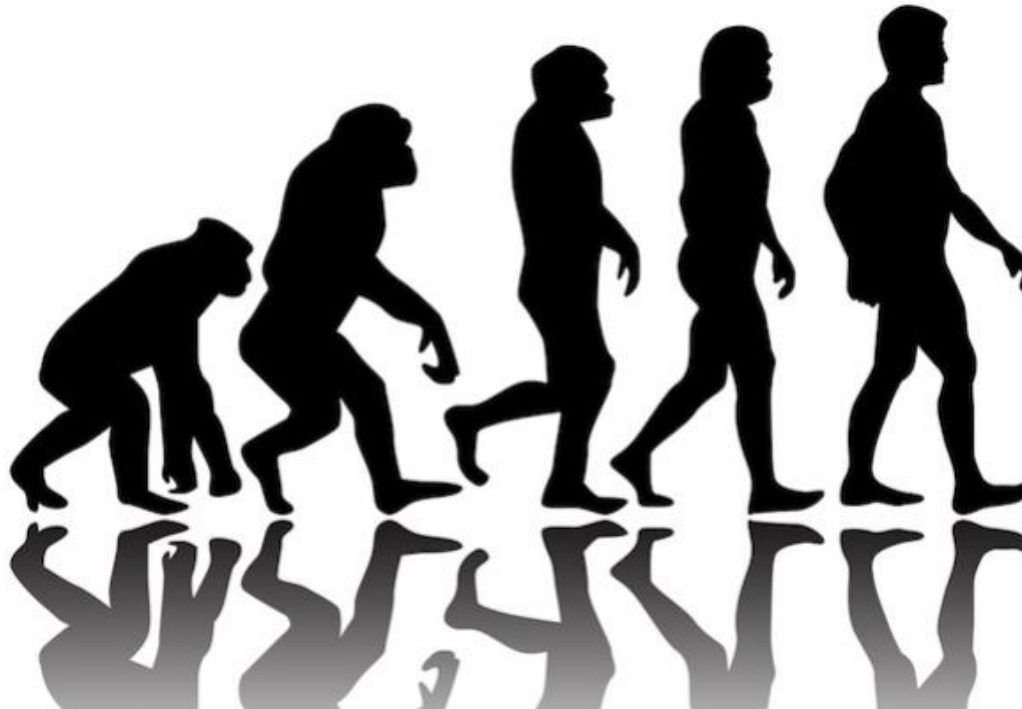
for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

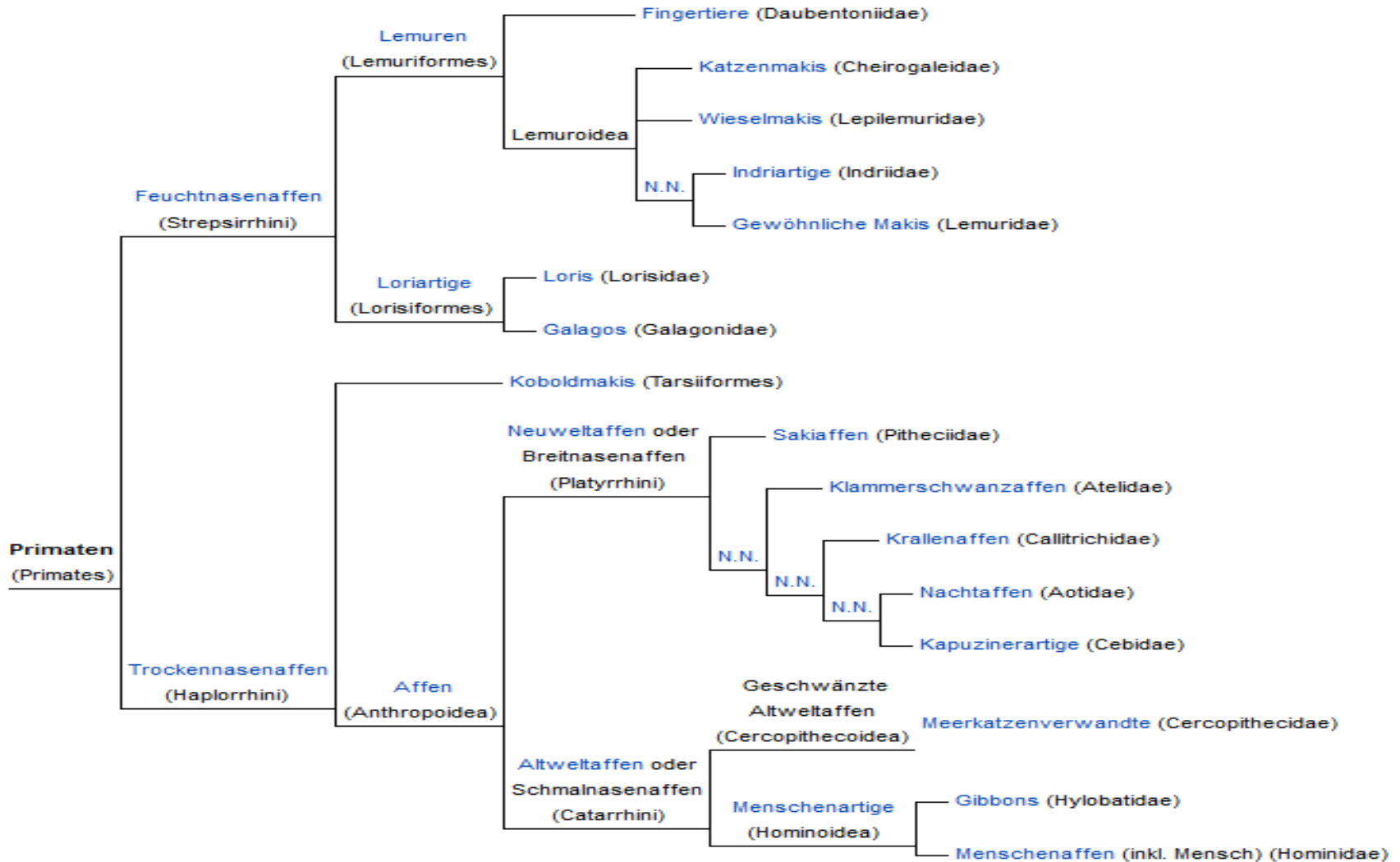
PRIMATEN

Innere Systematik





PRIMATEN – INNERE SYSTEMATIK

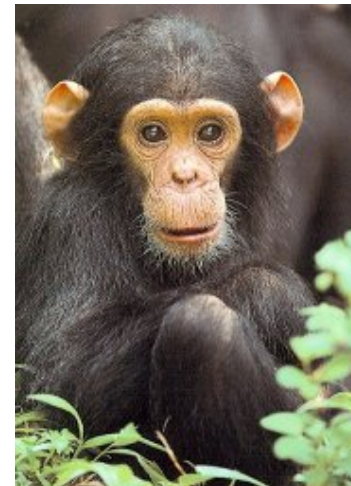


PRIMATEN – INNERE SYSTEMATIK

- Primaten umfassen **400 Arten**
- Ursprung der Primaten vor rund **80-90 Millionen** Jahren
- Forschungsinteresse
 - **Paläontologie**: Fossilien-Forschung
 - **Systematik**: DNA-Basierende Vergleiche
 - **Verhaltensforschung**
 - **Erhaltungsbiologie**: Lebensraum-Naturschutz Fragen

Menschenaffen

- 4 Gattungen
 - Orangutan (96,4%)
 - Gorillas (97,7%)
 - Schimpansen (98,4%)
 - Bonobos (97,7%)



Rhesusaffen

- Primaten als Forschungsobjekt
 - Forschung an Menschenaffen seit 2008 in Aut verboten
 - Rhesus Affen
 - 1940 Entdeckung des Rhesusfaktors
 - 1958 Mercury-Projekt „Flug zum Mond“
 - 2007 DNA Sequenzierung
 - 2007 Clon-Affe



Primary immunodeficiencies

Labmeeting 05.11.2012

Primary immunodeficiencies

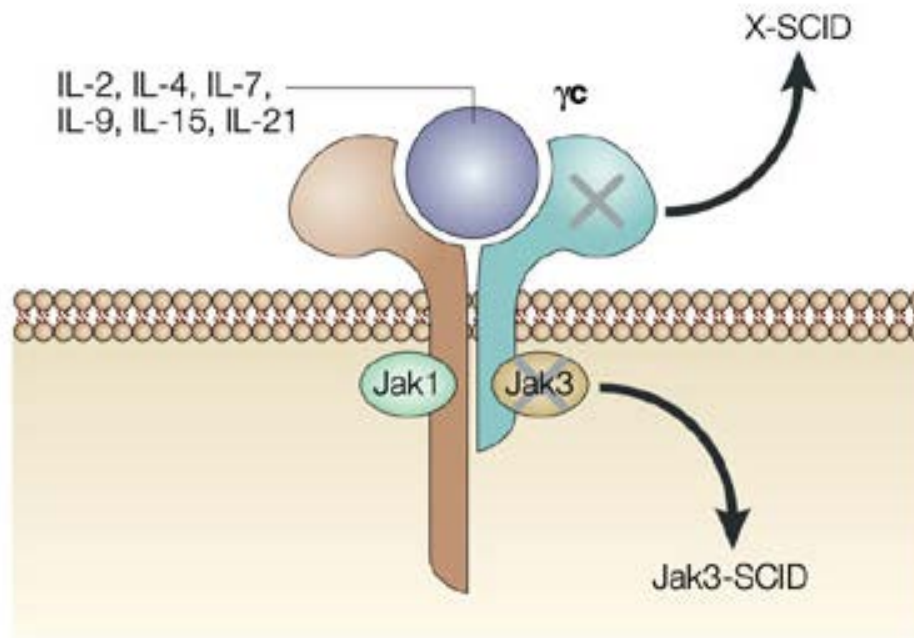
- First immunodeficiency described in 1952 (X-linked agammaglobulinemia)
- Most gene defects are recessive and X-chromosomal
- provide information about the development and functioning of the immune system

Human immunodeficiency syndromes

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Severe combined immune deficiency	ADA deficiency	No T or B cells	General
	PNP deficiency	No T or B cells	General
	X-linked <i>scid</i> , γ_c chain deficiency	No T cells	General
	Autosomal <i>scid</i> DNA repair defect	No T or B cells	General
DiGeorge's syndrome	Thymic aplasia	Variable numbers of T and B cells	General
MHC class I deficiency	TAP mutations	No CD8 T cells	Chronic lung and skin inflammation
MHC class II deficiency	Lack of expression of MHC class II	No CD4 T cells	General

Wiskott-Aldrich syndrome	X-linked; defective WASP gene	Defective anti-polysaccharide antibody and impaired T cell activation responses	Encapsulated extracellular bacteria
X-linked agammaglobulinemia	Loss of Btk tyrosine kinase	No B cells	Extracellular bacteria, viruses
X-linked hyper-IgM syndrome	Defective CD40 ligand	No isotype switching	Extracellular bacteria <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Common variable immunodeficiency	Unknown; MHC-linked	Defective IgA and IgG production	Extracellular bacteria
Selective IgA	Unknown; MHC-linked	No IgA synthesis	Respiratory infections
Phagocyte deficiencies	Many different	Loss of phagocyte function	Extracellular bacteria and fungi
Complement deficiencies	Many different	Loss of specific complement components	Extracellular bacteria especially <i>Neisseria</i> spp.

Example: X-linked severe combined immunodeficiency



Example: X-linked severe combined immunodeficiency



SCID phenotype

T-cell dependent ~~antibody~~ response

immunological ~~memory~~

Dg: recurrent infections (candida, viral infections)

„boy in the bubble disease“

T cells ↓

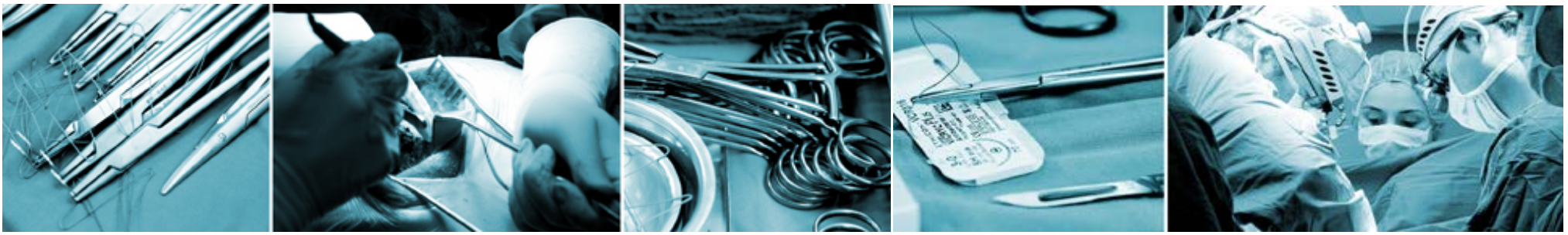
NK cells ↓

B cells =

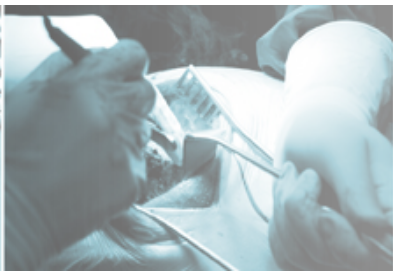
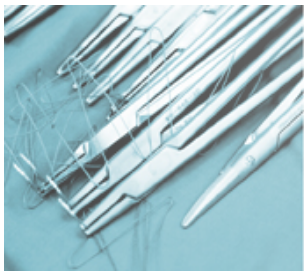
antibody titers ↓



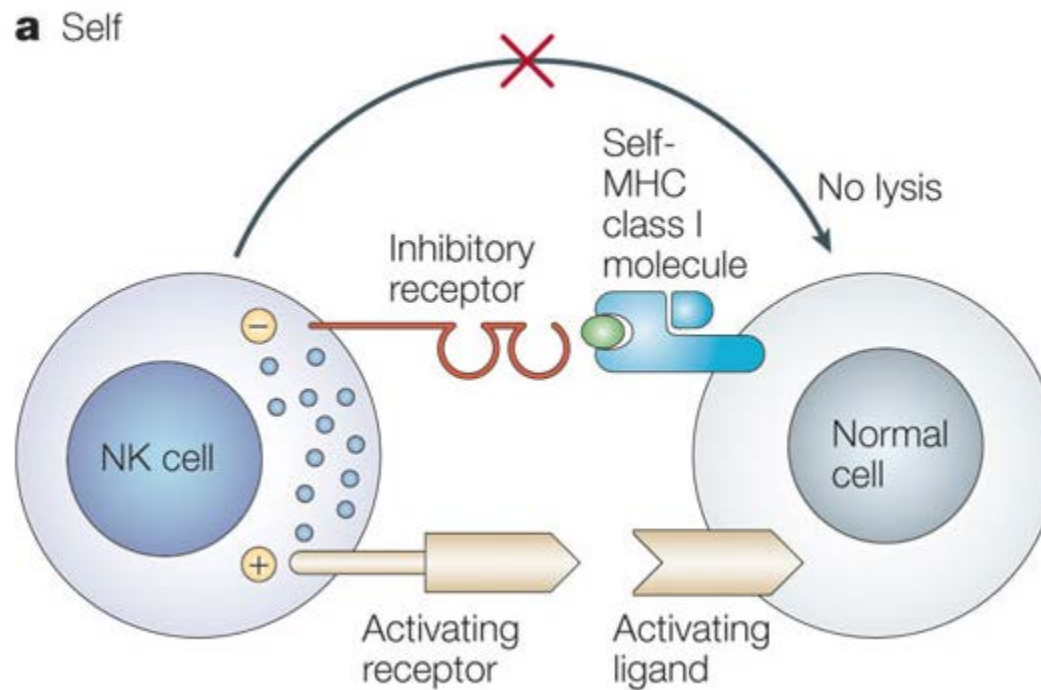
Th: BMT, gene therapy

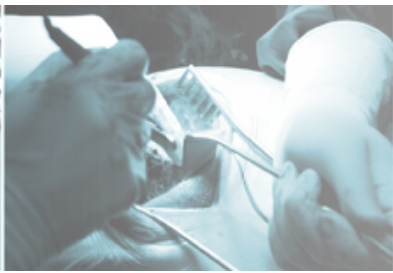
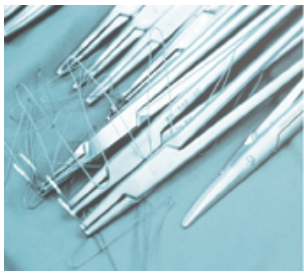


NK-cell self-tolerance and the 'missing-self' hypothesis



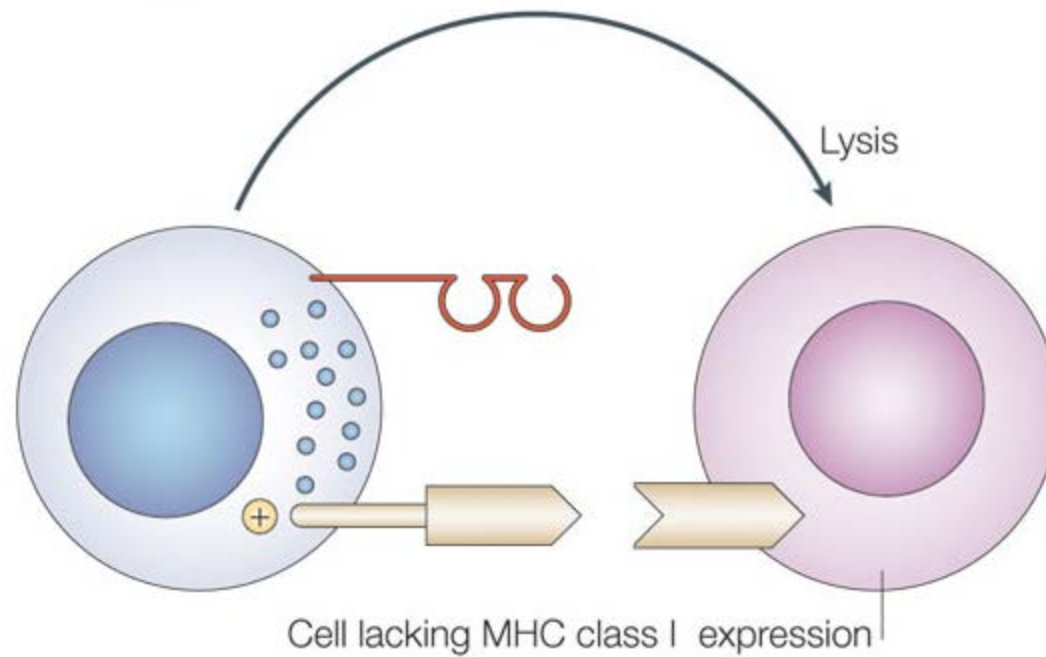
normal, autologous target cell

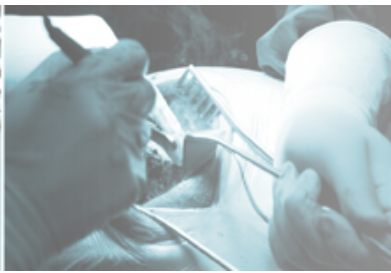
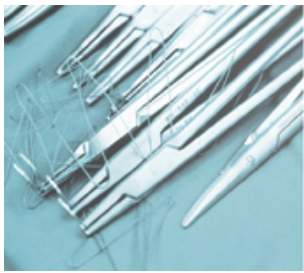




viral infection or transformation

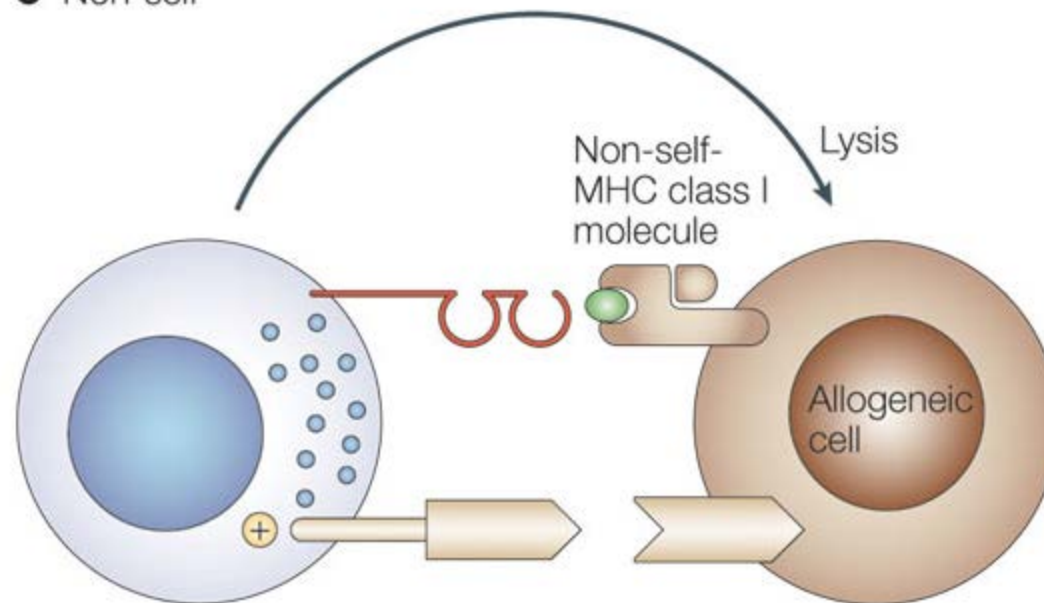
b Missing self

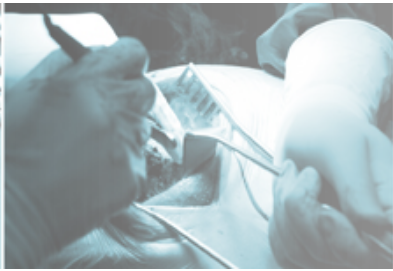
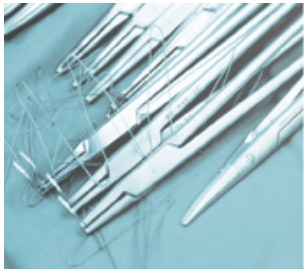




allogeneic transplant

c Non-self





- **Klas Kärre** (born January 12, 1954 in Strasbourg, France)
- Swedish immunologist
- "the missing self hypothesis" (mid-1980s)
- member of the Nobel Committee for Physiology or Medicine (2006)

Nude-Mice and RAG-Deficient Mice

for models of immunodeficiency

*Patrick Altmann
November 2012*

- ... is a laboratory mouse with a genetic mutation that causes a **deteriorated or absent thymus**
- Greatly **reduced number of T cells**

- Genotype: disruption of **FOXP1** gene
- Phenotype: lack of body hair

- Unable to mount most types of **immune responses**
 No rejection of grafts!

Nude ... and *leaky*



RAG-1-Deficient Mice

- ... have **no mature B and T Lymphocytes**
- RAG-1 is the **VDJ recombination activation gene**
- VDJ: rearrangement of **Ig and T cell receptor genes**
(selection process in the Thymus)
- ➔ *For TCR and Antibody diversity*
- They are superior to Nude mice

... There is evidence for RAG-1 RNA in the brain

No physiological function?! Genetic redundancy?!

Which of the following are immunodeficient mice?

A GRAB-1

B Nude

C Leaky and Naked

D RAG-1 -/-

E FOXP1 -

Why would you use immunodeficient mice (e.g. Nude Mice)?

- A To develop a treatment for HIV/AIDS
- B To find a method to grow back hair
- C To research graft rejection
- D To test new methods of imaging and treating tumors
- E To induce myasthenia gravis



Christian
Doppler
Laboratory

for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Thank you for your attention!

Immunology Basics: Erworbene Immundefizienzen

C. Nikolowsky

Christian Doppler Laboratory for Cardiac and Thoracic Diagnosis and Regeneration

Medical University Vienna

Immunology Basics

- Immundefizienz
 - Störung des Immunsystems → inadäquate Immunantwort bei Einwirkung immunogener Reize auf den Organismus
 - primäre (angeborene) Immundefekte
 - **sekundäre (erworbene) Immundefekte**

Immunology Basics

- Erworbene Immundefekte:
 - HIV-Infektion (AIDS)
 - Leukämie
 - Hodgkin-Lymphom
 - exsudative Enteropathie
 - intestinale Lymphangiektasie
 - nephrotisches Syndrom
 - Autoimmunerkrankungen
 - Verbrennungen
 - therapeutische Maßnahmen (Immunsuppression, Zytostatika, Strahlentherapie) → erwünschter Effekt

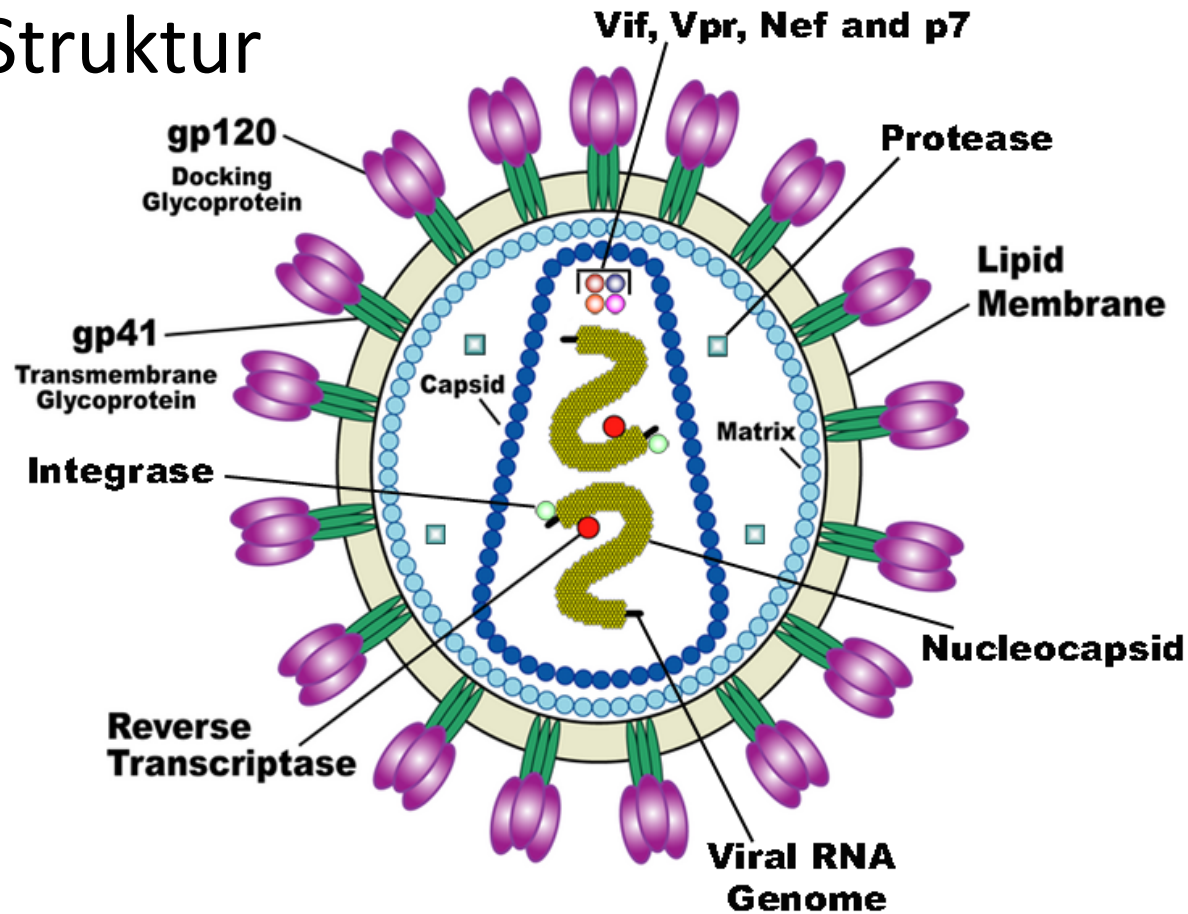
- HIV-Infektion (AIDS)
 - Übertragung des HI-Virus über Blut, Samen- bzw. Vaginalflüssigkeit und Muttermilch¹
 - Retrovirus
 - befällt CD4+ Zellen (T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten)
 - WHO-Klassifikation²:
 - Primäre Infektion: asymptomatisch oder Grippe-ähnlich
 - Stage I: asymptomatisch, CD4 Zellzahl > 500/mm³
 - Stage II: milde Symptome, CD4 ZZ > 350/mm³
 - Stage III: fortgeschrittene Symptome, CD 4 > 200/mm³
 - Stage IV bzw. AIDS: schwere Symptome, CD4 < 200/mm³

¹ U.S. National Library of Medicine, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001620/

² WHO, <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

Immunology Basics

- HIV-Struktur



Wikimedia Commons, http://en.wikipedia.org/wiki/File:HIV_Virion-en.png

• HIV-Infektion Zeitverlauf

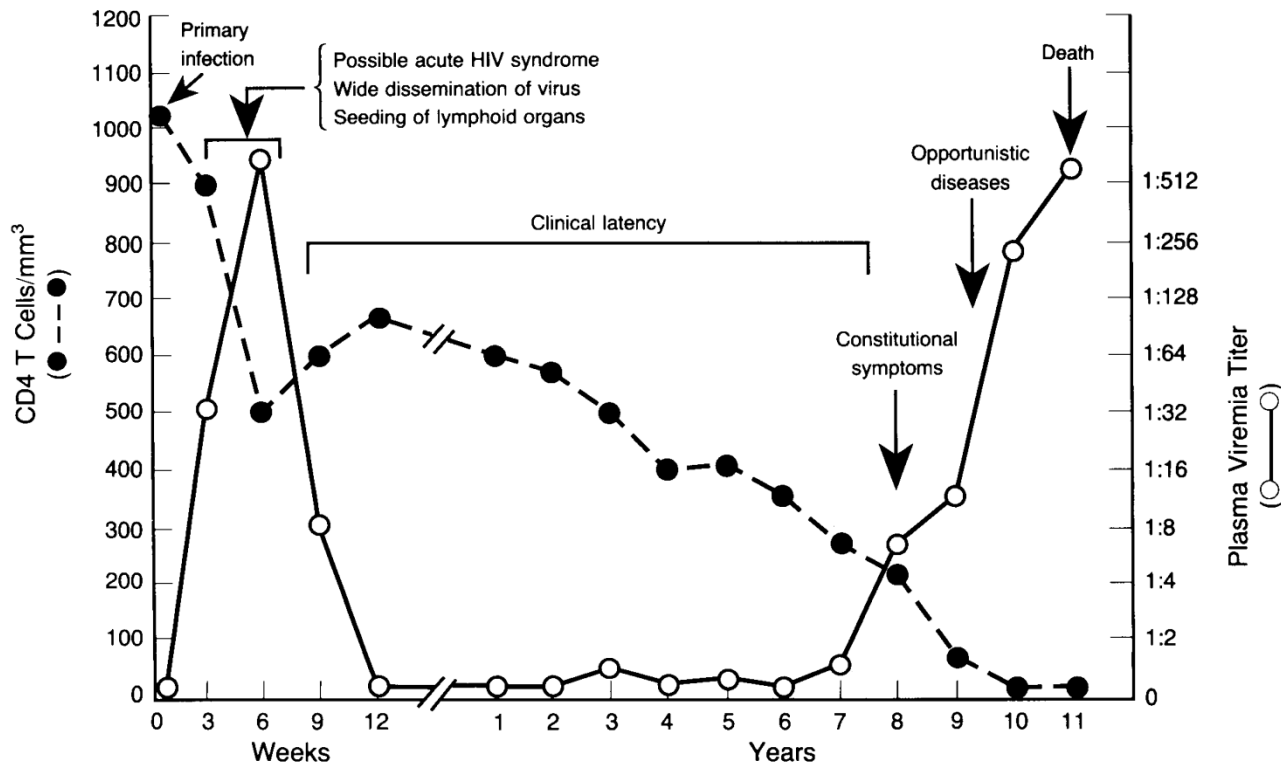


Figure 1. Typical Course of HIV Infection.

Pantaleo G., et al, *New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med. 1993 Feb 4; 328(5):327-35