



Immunpathologie I.



Andras Kiss dr. med. habil, Ph.D., D.Sc.

**Semmelweis Universität,
Budapest**

**II. Institut für Pathologie
Herbstsemester 2016-2017**

den 21. November 2016

Aufgabe des Immunsystems:

Erhaltung der Integrität des Organismus

garantiert seine Individualität

Infektionsabwehr

Tumorabwehr

Unspezifische Immunität –

Resistenz: Epithelschranke
bakterizide Stoffe
Komplementsystem – Opsonisierung
Virusneutralisation
Freisetzung Mediatoren
Chemotaxis
Steigerung der Gefäß permeabilität
Mastzelldegranulation
Zytolyse
Lysozym – Muramidase angreift Bakterienwände
C-reaktive Protein – akute –Phase-Protein
Interferone
Granulozyten, Makrophagen – Phagozytose
Entzündungsreaktionen
niedriger pH-Wert verschiedener Sekrete
Schweiss
Magensaft
Mucine

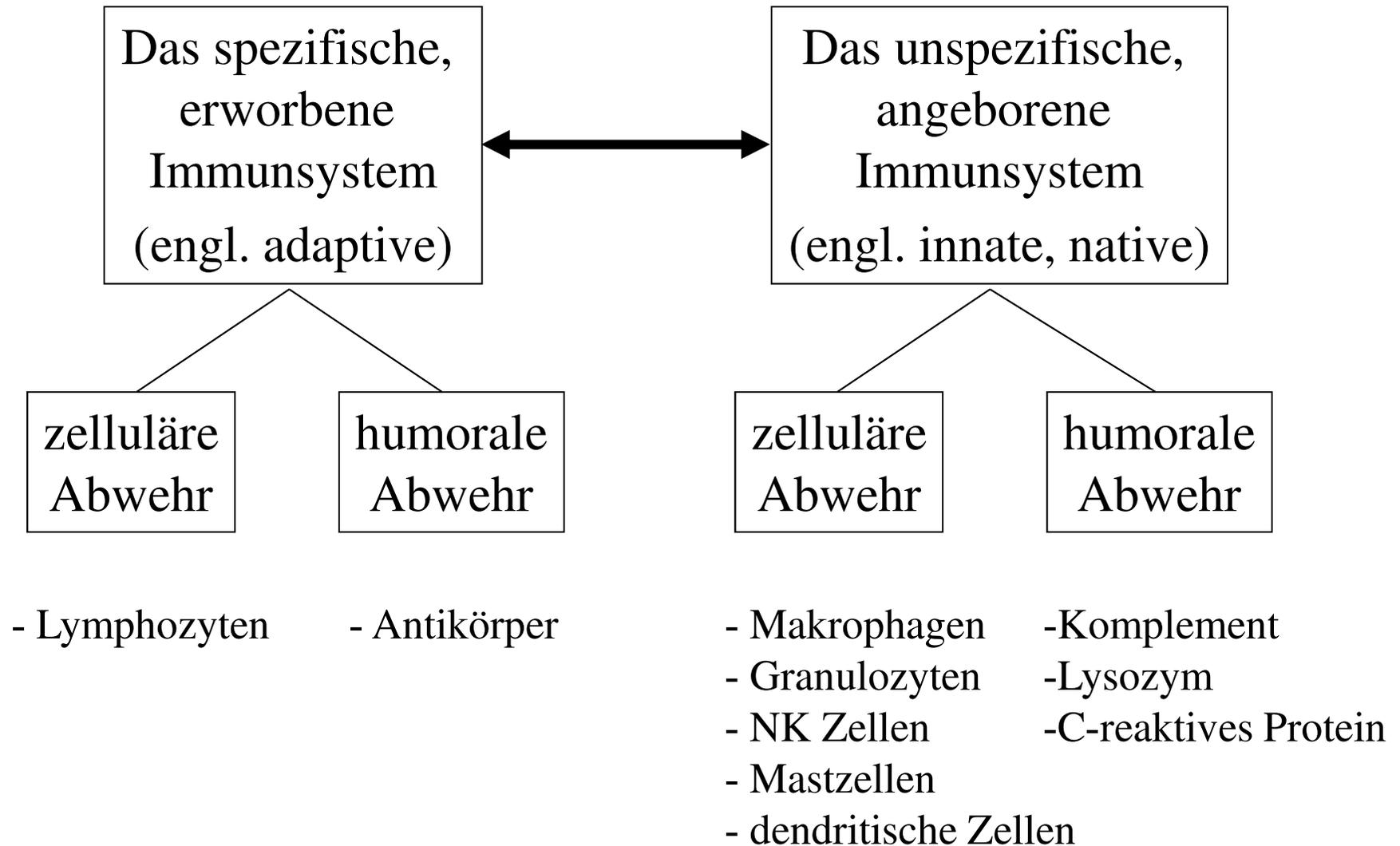
Spezifische Immunität: auf einen bestimmten Erreger ausgerichtet

Lymphatisches System

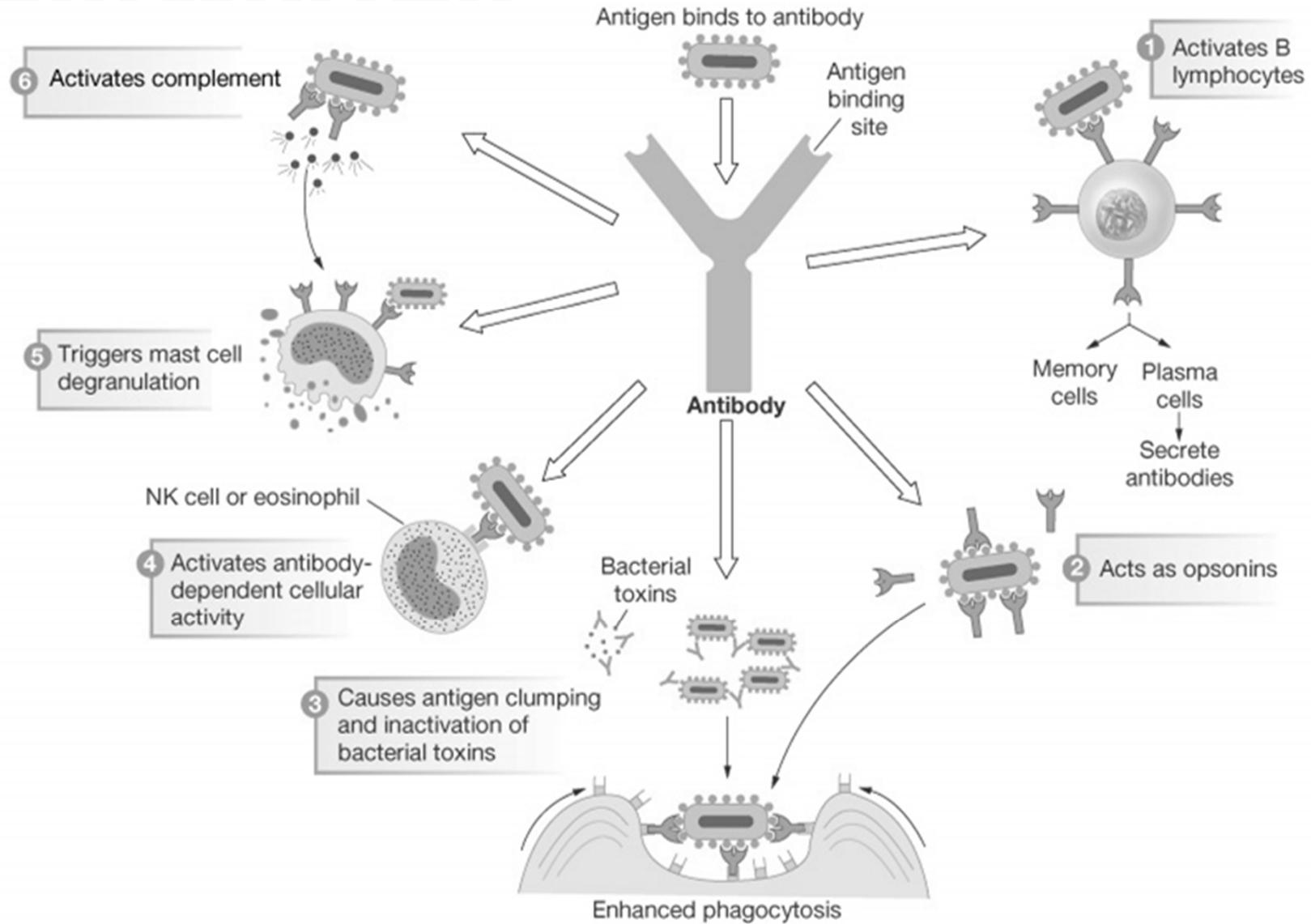
humorale Immunität – B-Zellen

zelluläre Immunität - T-Zellen

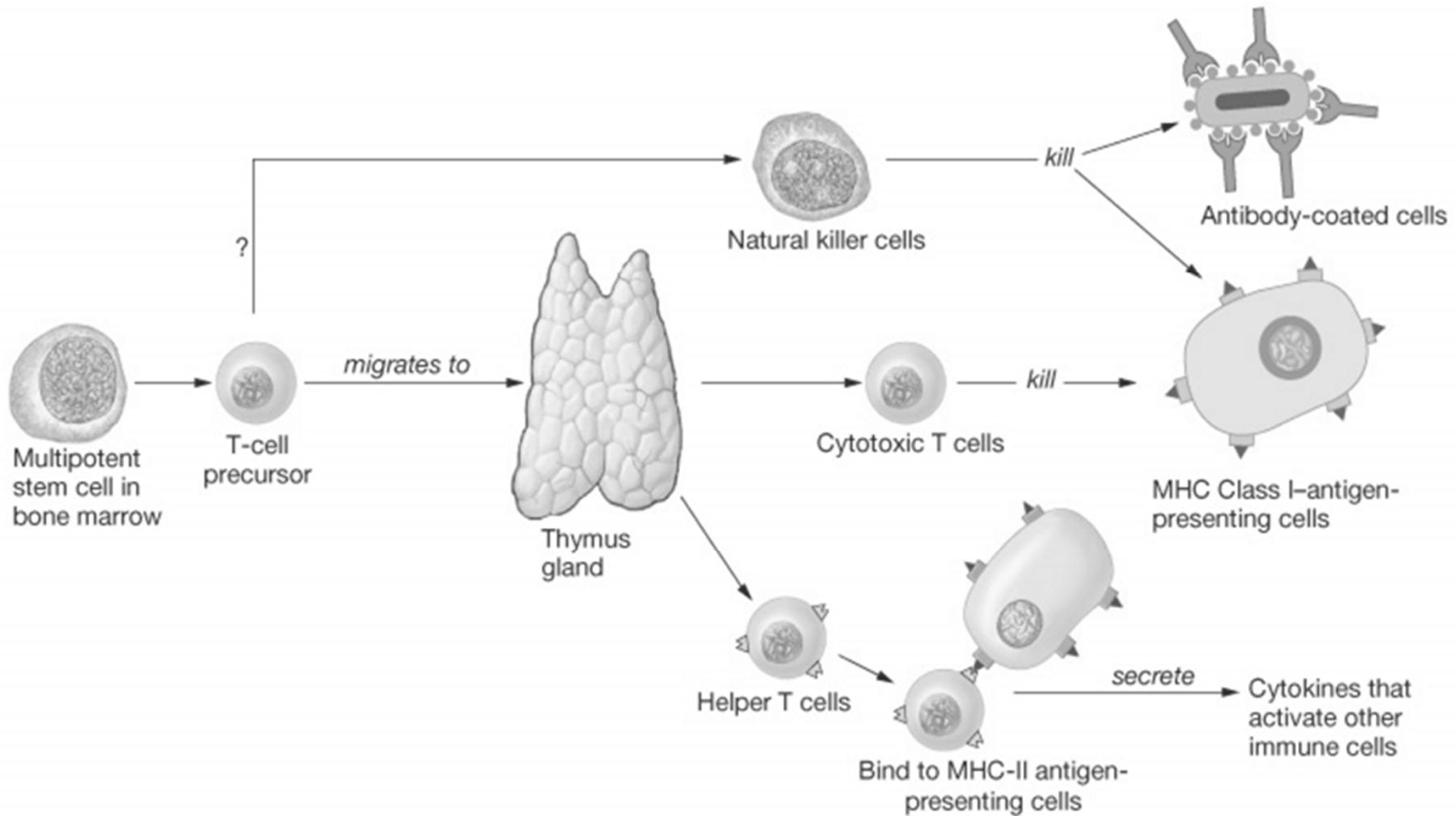
Immunsysteme zur Abwehr von Krankheitserregern



Antigen-spezifische Antworten

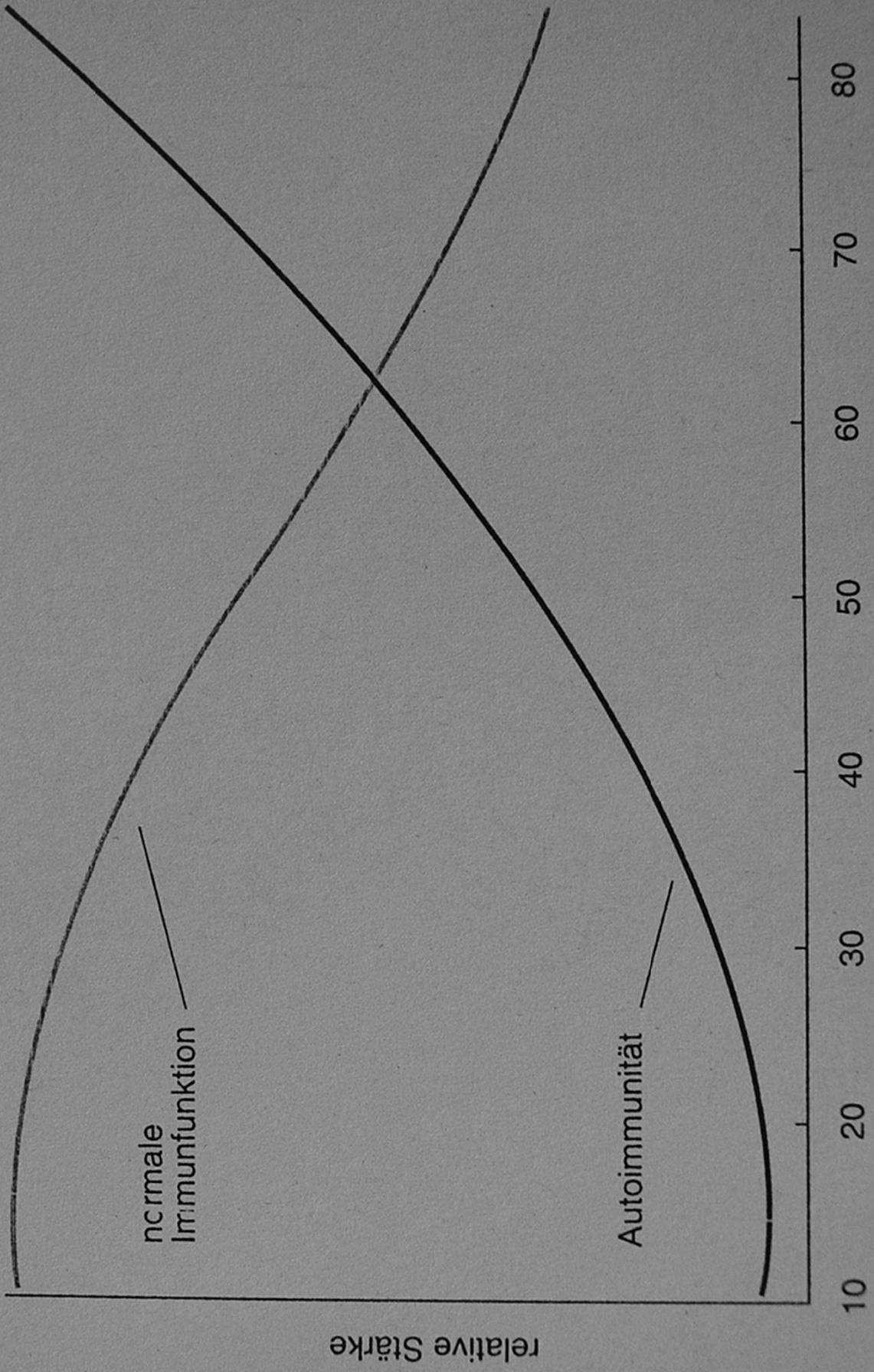


T Lymphozyten: Zellulare Immunitat





Thymusdrüse



normale Immunfunktion

Autoimmunität

relative Stärke

Lebensalter in Jahren

Candidiasis - Soormycose

Mundschleimhaut

Nägeln

Zwischenfingerfalten

grosse Körperfalten

Glans penis

weibliche Genitalregion

Scheide

bevorzugt ältere und
adipöse Frauen

fördern Diabetes
Feuchtigkeit
Vitamin-B
Mangel
Gravidität
Atrophie

Immuntoleranz: herabgesetztes-fehlendes Reaktivität
auf ein bestimmtes Antigen die Reaktion gegenüber anderen
Antigenen erhalten
in der Embryonalphase - bei noch unreifem Immunsystem – Antigene sind
als körpereigen akzeptiert und fortan geduldet
die Unterscheidung zwischen eigen (»self«) und fremd (»not-self«) kann im
späteren Leben für einzelne Tolerogene verlorengehen
und zu einer Autoaggressionskrankheit führen

Angeborene: gegenüber körpereigene Antigene (Autoantigene)

Erworbene: reziproke Immuntoleranz der Zwillinge
(Gefäßanastomosen in der Plazenta)

Immunmangelsyndrome: defiziente Immunreaktion
allgemeine Unfähigkeit des Organismus auf eine
ausreichende Antigenzufuhr mit einer Immunantwort
zu reagieren (Gegensatz zur spezifischen Toleranz)

Impetigo contagiosa

primär eitrige Infektion der Epidermis
am häufigsten bei immundefizienter
Kinder

Unsauberkeit und Kratzen fördern die
Verbreitung

Kompl.: Impetigo-Nephritis

Ekthyma

eine exulzerierte Pyodermie

Kompl.: Lymphangitis
Lymphadenitis,
Phlebitis

β -hämolytische Streptokokken

reduzierte Abwehrleistung der
Haut
lokale Zirkulationsstörung

LOKALE ENTZÜNDUNGSZEICHEN NACH CELSUS

„ Kardinalsymptome ”

CALOR

RUBOR

TUMOR

DOLOR

FUNCTIO LAESA (VON VIRCHOW ZUGEFÜGT)

ALLGEMEINE ODER SYSTEMISCHE ENTZÜNDUNGSZEICHEN

FIEBER

TACHYKARDIE

LEUKOZYTOSE

INFEKTANAMIE

ZELLULARE KOMPONENTE

NEUTROPHILE GRANULOZYTEN:
AKUTE BAKTERIELLE ENTZÜNDUNGEN

EOSINOPHILE GRANULOZYTEN: bei PARASITENBEFALL,
bei ALLERGIKERN
(Astma Bronchialschleimhaut)
NORMAL: IN DER MUKOSA

BASOPHYLE GRANULOZYTEN: (Histamin, Heparin)

GEWEBSMASTZELLEN: (Heparin, Histamin)

**LYMPHOZYTEN BEVORZUGT BEI VIRALEN INFEKTIONEN
UND CHRONISCHEN ENTZÜNDUNGEN
BEI MASERN: WARTHIN-FINKELDEY RIESENZELLEN**

ZELLULARE KOMPONENTE

PLASMAZELLEN:

FIBROBLASTEN: FASERSYNTHESE

ENDOTHELZELLEN:

MONOZYTEN: BLUTMAKROPHAGEN:

**NACH 2 TAGE: Einwanderung ins Gewebe: HISTIOZYTEN,
ALVEOLARMAKROPHAGEN, KUPFFER- STERNZELLEN,
OSTEOKLASTEN, DECKZELLEN, MIKROGLIAZELLEN,
LIPOPHAGEN, XANTHOMZELLEN
(Fettgewebsnekrosen, Xanthomen)**

FETTKÖRNCHEENZELLEN: (bei Hirnerweichung)

ZELLULARE KOMPONENTE

Von Makrophagen: EPITHELOIDZELLEN, Synthese der Proteasen, Elastasen und Kollagenasen

Kerne: Fusssohlenkerne

Fusion der Makrophagen eventuell Epitheloidzellen:

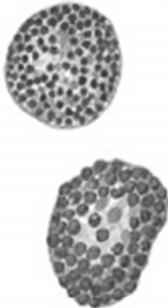
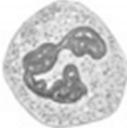
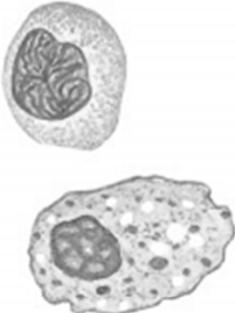
**RIESENZELLEN : meistens in Granulomen
(knötchenförmige Neubildung aus Granulationsgewebe)**

**Langhans RZ: Tuberkulose, Sarkoiose, Lepra, Syphilis,
Toxoplasmose, Morbus Boeck, Morbus Crohn**

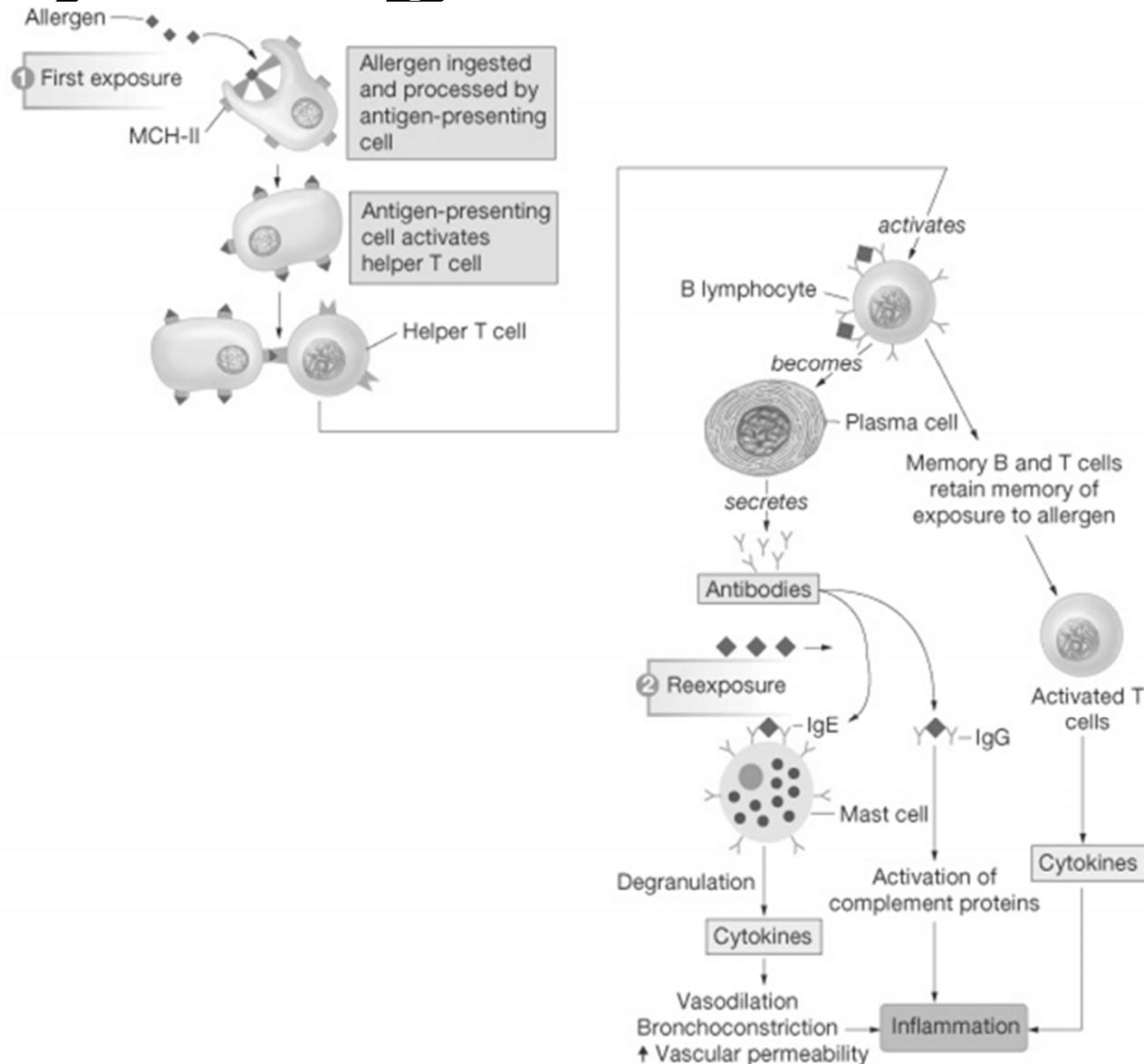
Fremdkörper RZ:

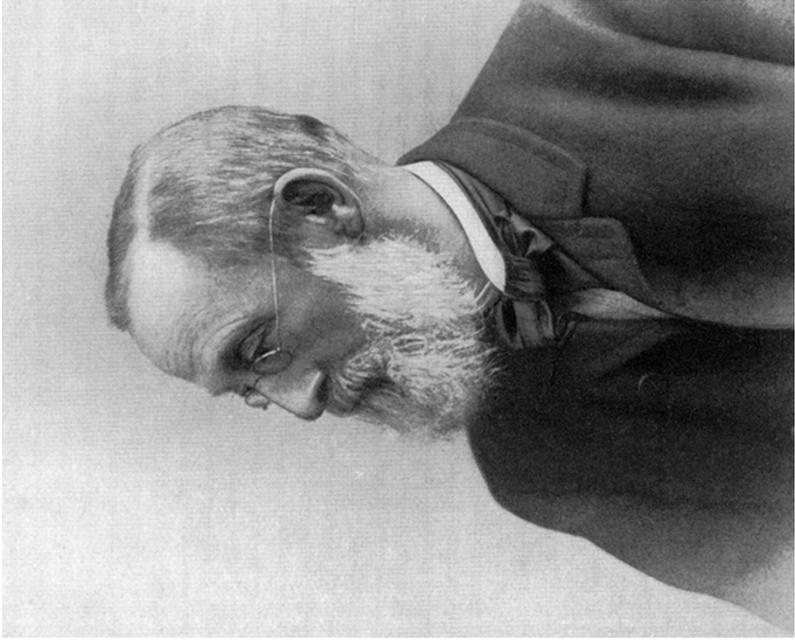
Touton RZ: Fettnekrose

Zellen der Entzündungen

	<i>Basophils and Mast Cells</i>	<i>Neutrophils</i>	<i>Eosinophils</i>	<i>Monocytes and Macrophages</i>	<i>Lymphocytes and Plasma Cells</i>	<i>Dendritic Cells</i>
						
% of WBCs in blood	Rare	50–70%	1–3%	1–6%	20–35%	NA
Subtypes and nicknames		Called “polys” or “segs” Immature forms called “bands” or “stabs”		Called the mononuclear phagocyte system	B lymphocytes, Plasma cells T lymphocytes Cytotoxic T cells Helper T cells Natural killer cells Memory cells	Also called Langerhans cells, veiled cells
Primary function(s)	Release chemicals that mediate inflammation and allergic responses	Ingest and destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest and destroy invaders Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens and activate other immune cells by antigen presentation in lymph nodes
Classifications		<i>Phagocytes</i>				
		<i>Granulocytes</i>				
			<i>Cytotoxic cells</i>		<i>Cytotoxic cells (some types)</i>	
					<i>Antigen-presenting cells</i>	

Allergische Entzündung auf non-pathogene Noxen





Tumorimmunität

Tumoren treten häufiger auf bei immunschwachen Patienten
Ursache: Alter, Chemotherapie, Bestrahlung, Immundefekte

Tumorzellen entwickeln Mechanismen um dem Immunsystem zu entkommen:

selektives Wachstum antigennegativer Varianten (Subklone)

Verlust oder reduzierte Expression von Histokompatibilitätsantigenen
⇒ Tumorzellen entkommen die zytotoxische T-Zellen

Fehlen einer Peptidantigen-Kostimulation

Immunsuppression z.B. Sekretion von TGF- β durch Tumoren

Apoptose zytotoxischer T-Zellen durch Expression von FAS-Liganden
Melanome, hepatozelluläre Karzinome

Immunabwehrreaktionen: lymphozytäre natürliche Killerzellen
Makrophagen

onkologische Immuntherapie

Spezifische aktivierte T-Zellen z.B. lymphokinaktiver Killerzellen
aus dem Blut der Patienten gewinnen
unter Kulturbedingungen stimulieren
zurückgeben

Blockierende Antikörper therapeutisch einsetzen
gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor erbB2
Rezeptorprotein C-Kit (Thyrosinkinasefunktion) CML, GIST
überexprimierte membranassoziierte Rezeptoren - Herzeptin

Steigerung der Antigenität durch Infektion mit apathogener Viren

Immunprofilaxe in Spezialfällen – z.B. HBV-Schutzimpfung gegen primären
Leberzellkarzinom

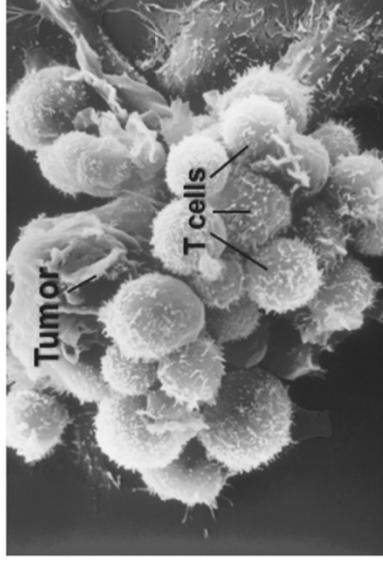


**Immunology and Oncology:
Converging Scientific Fields**
The Emerging Role of the PD-1 Pathway in
Oncology

Learning Objectives

- Explore the relationship between the immune system and cancer
- Review components of the immune response involved in tumor detection and destruction
- Examine how some tumors may exploit T-cell regulation pathways to shut down T cells and evade the immune system

Could the Immune System be an Important Ally in the Fight Against Cancer?

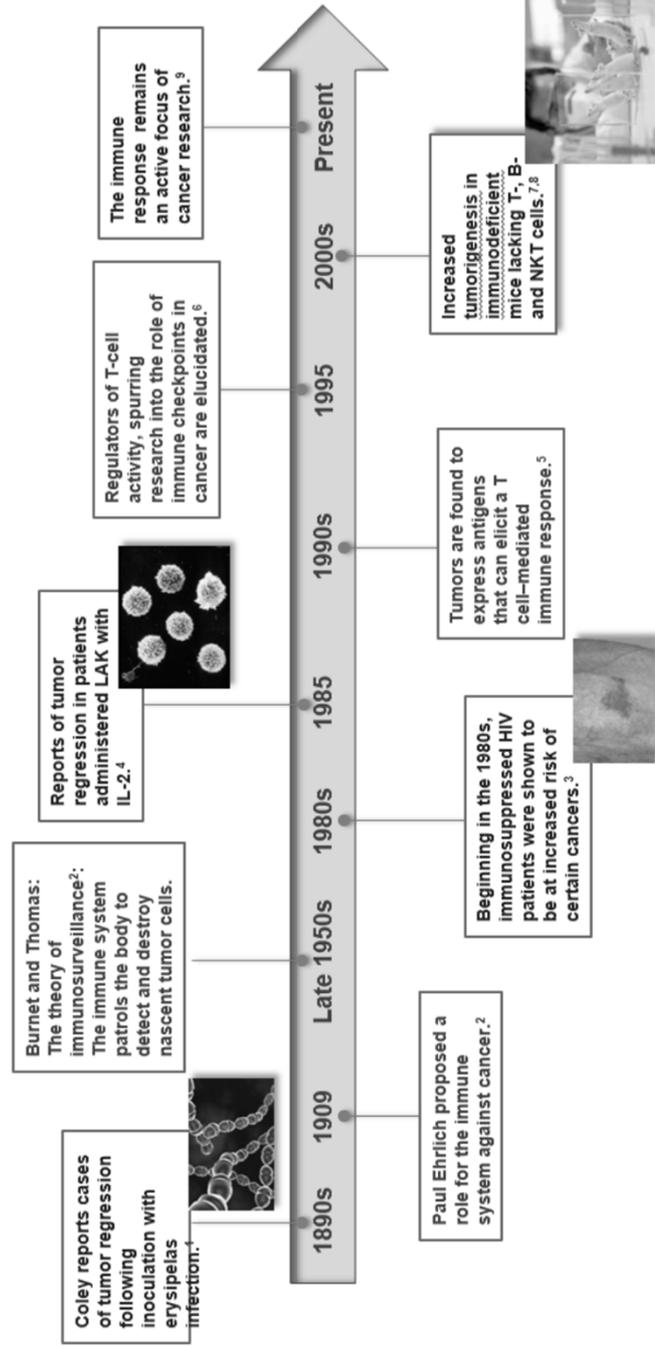


- The presence of immune cells (such as T cells) within a tumor has been correlated with better clinical outcome in some tumor types¹⁻³
 - Less advanced stage
 - Absence of signs of metastasis
 - Increased survival
 - Reduced risk of relapse
- When the immune system is suppressed, the risk of developing certain cancers increases
 - HIV patients⁴
 - Transplant patients treated with immunosuppressants⁵

HIV = human immunodeficiency virus.

1. Hwang WT et al. *Gynecol Oncol.* 2012;124:192–198. 2. Pages F et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2654–2666. 3. Loi S et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:860–867. 4. Engels EA et al. *Int J Cancer.* 2008;123:187–194. 5. Grulich AE et al. *Lancet.* 2007;370:59–67.

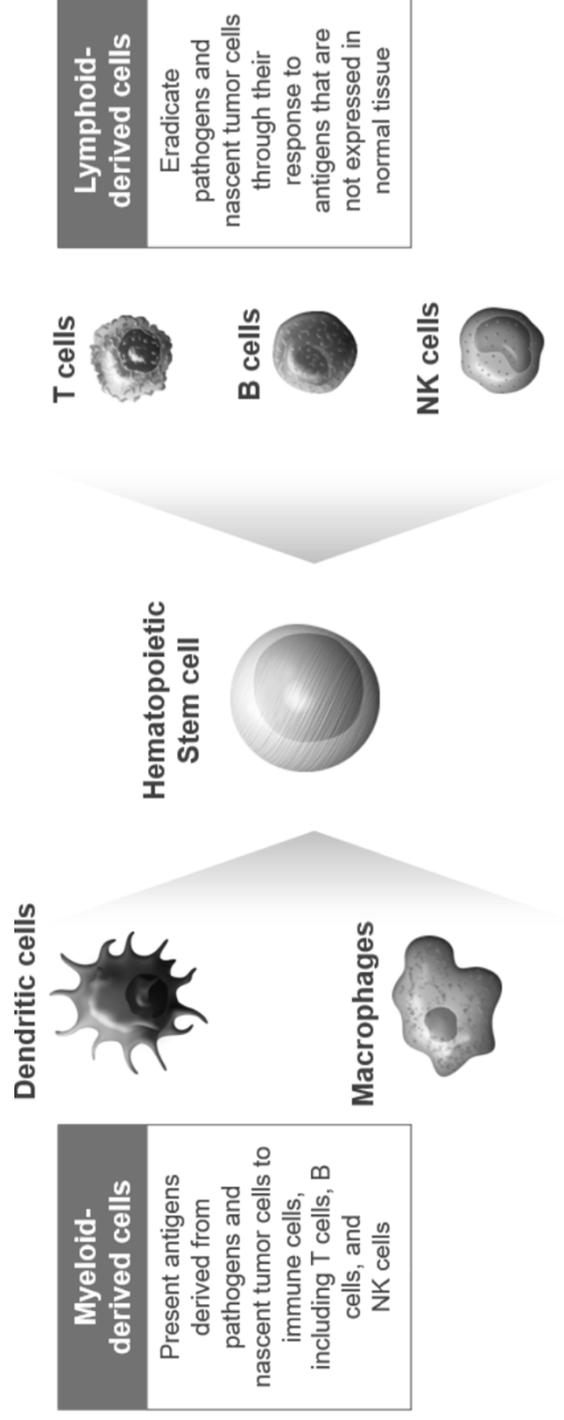
What Have We Learned About the Role of the Immune System in Oncology?



HIV = human immunodeficiency virus; LAK = lymphokine-activated killer; IL-2 = interleukin-2; NKT = natural killer T.

1. Coley WB. *Am J Med Sci*. 1893;105:487–511. 2. Ichim CV. *J Transl Med*. 2005;3:8. 3. Levine AM et al. *Curr Probl Cancer*. 1987;11:209–55. 4. Rosenberg SA et al. *N Engl J Med*. 1985;313:1485–1492. 5. van der Bruggen P et al. *Science*. 1991;254:1643–1647. 6. Tivol EA et al. *Immunity*. 1995;3:541–547. 7. Vesely MD et al. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235–271. 8. Shankaran V et al. *Nature*. 2001;410:1107–1111. 9. Drake CG et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2014;11: 24–37.

The Immune System Can Fight Tumors Via a Variety of Functionally Specialized Cells¹

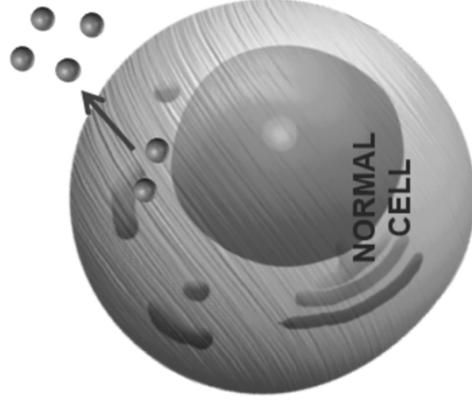


NK = natural killer.

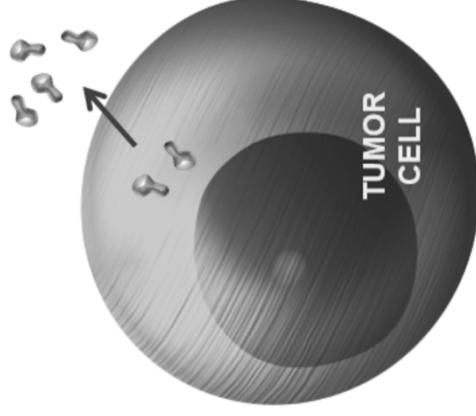
1. Novelli A. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:11–24.

Some Tumor Cells Express Multiple Antigens That Are Not Expressed by Normal Cells¹

Normal cells release molecules that are captured by antigen-presenting cells, but they don't elicit an immune response.

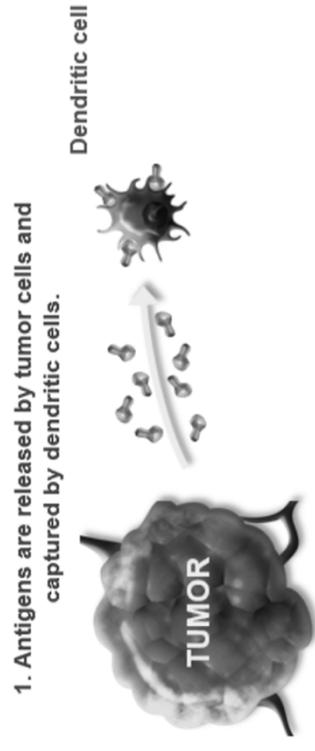


Tumor cells release differentially expressed antigens that cause them to be recognized as foreign entities and therefore elicit an immune response.



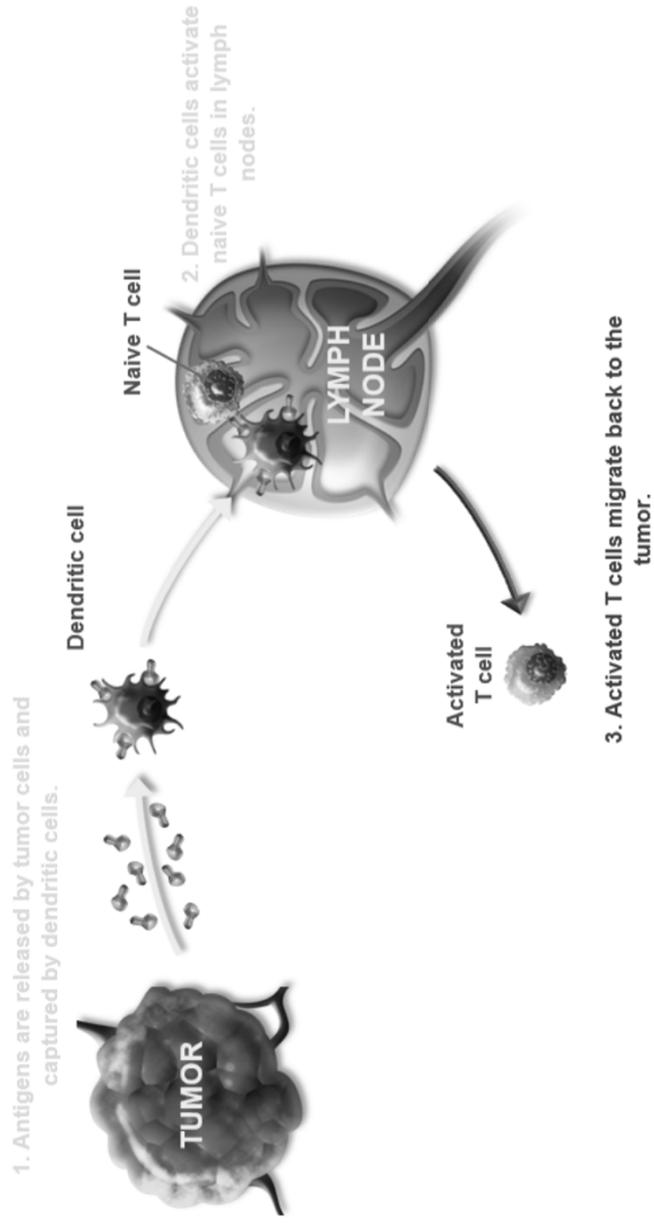
1. Finn O.J. *N Engl J Med.* 2008;358:2704-2715.

T cells Are Important in the Ability of the Immune System to Detect and Destroy Tumor Cells¹



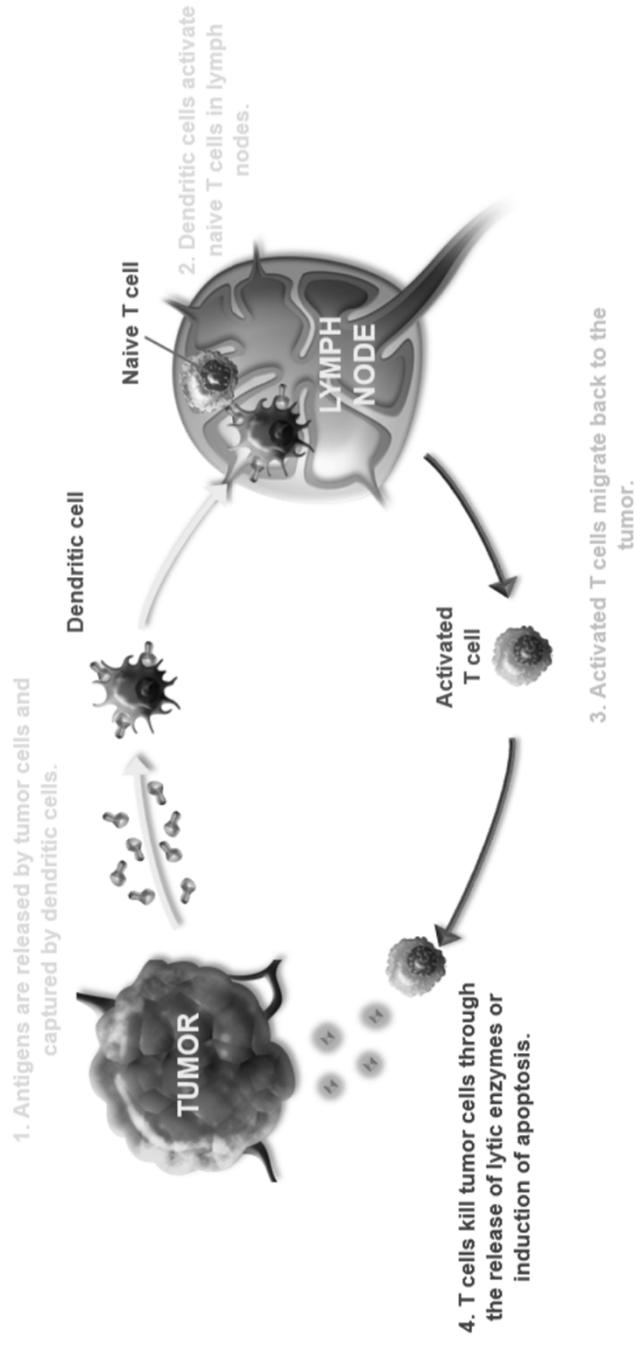
1. May KF Jr, et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

T cells Are Important in the Ability of the Immune System to Detect and Destroy Tumor Cells¹



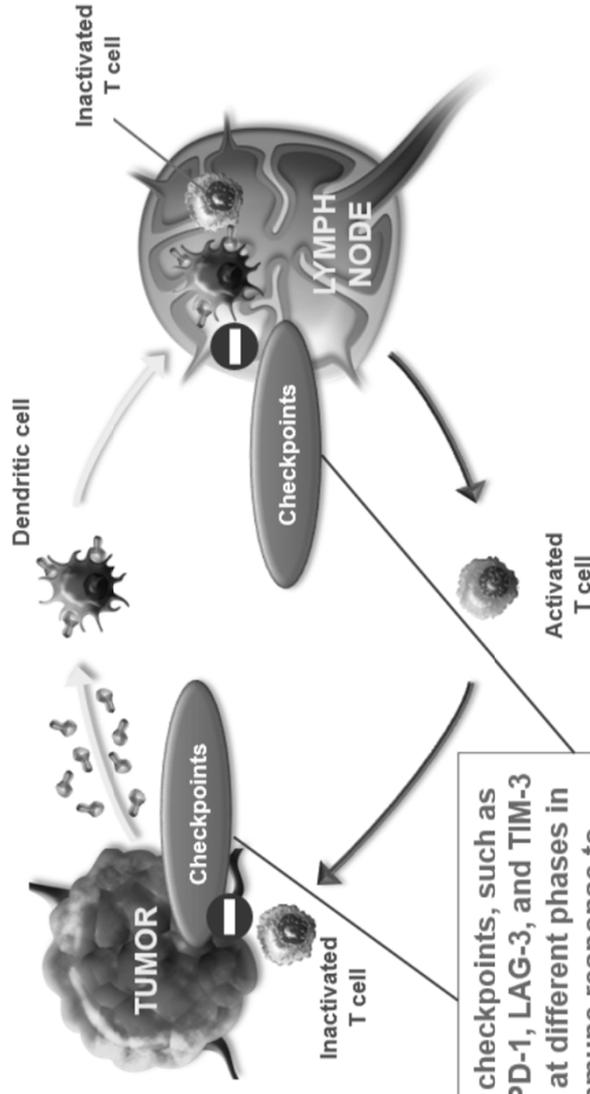
1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

T cells Are Important in the Ability of the Immune System to Detect and Destroy Tumor Cells¹



1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier, 2013:101–113.

T-Cell Activity Is Regulated By Immune Checkpoints to Limit Autoimmunity¹



Immune checkpoints, such as CTLA-4, PD-1, LAG-3, and TIM-3 function at different phases in the immune response to regulate the duration and level of the T-cell response.

CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1 = programmed cell death protein 1; LAG-3 = lymphocyte activation gene 3;

TIM-3 = T-cell immunoglobulin and mucin protein 3.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.

CTLA-4 Is Thought to Affect The Priming Phase of T-Cell Activation¹

Priming (Early Stage) Phase of Activation

Dendritic cell

Inactivated T cell



- In healthy tissues, CTLA-4 is thought to function as a dominant “off switch” broadly shutting down T-cell activity to prevent autoimmunity^{1–3}

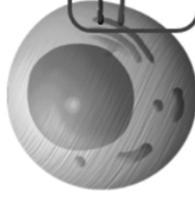
CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264; 2. Ribas A. *N Engl J Med*. 2012;366:2517–2519; 3. Topalian SL et al. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207–212.

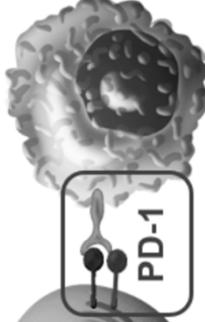
PD-1 Is Thought to Primarily Regulate the Effector Phase of T-Cell Activity

Effector Phase

Normal cell



Inactivated T cell



- The PD-1 immune checkpoint pathway primarily functions during the effector phase of the T-cell response in the peripheral tissue¹
- In healthy tissues, PD-1 is thought to limit the activity of antigen-specific T cells to prevent collateral tissue damage during infection¹
- In cancer, the PD-1 pathway can be exploited by some tumor cells to inactivate T cells¹

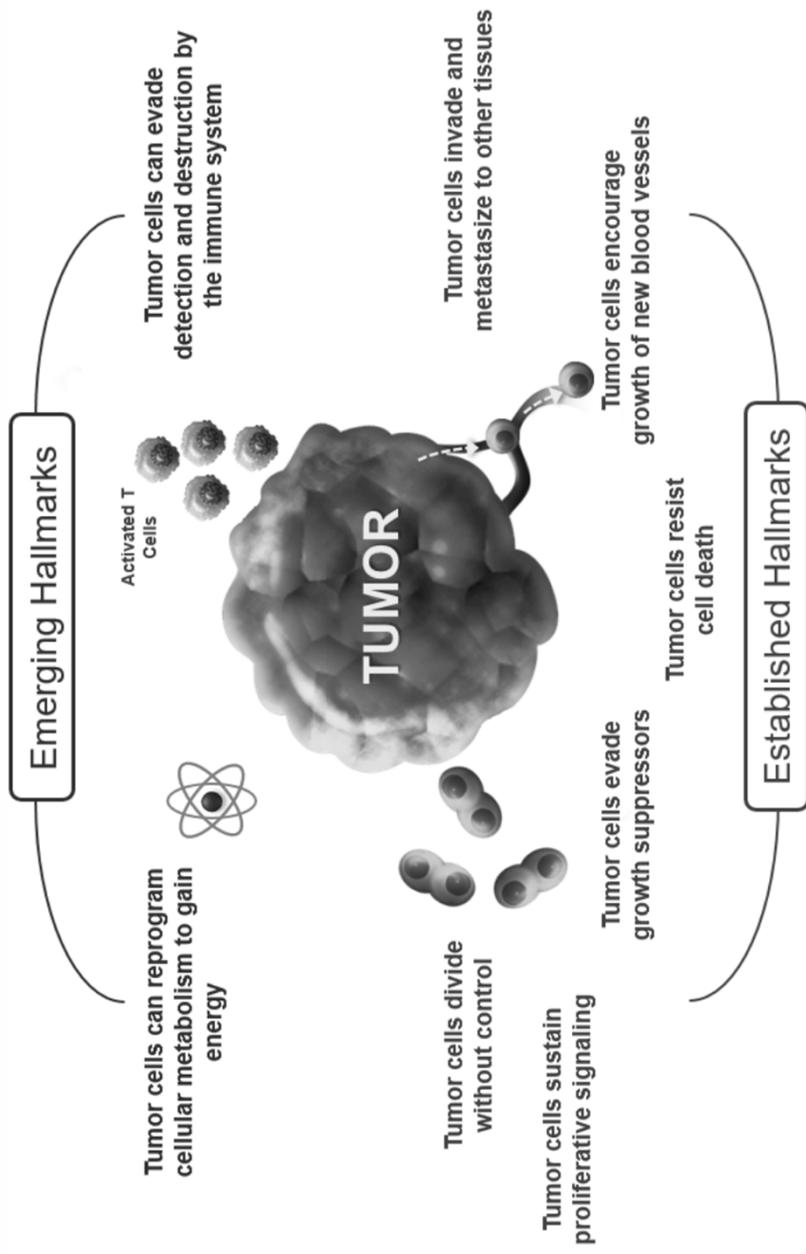
PD-1 = programmed cell death protein 1.
1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

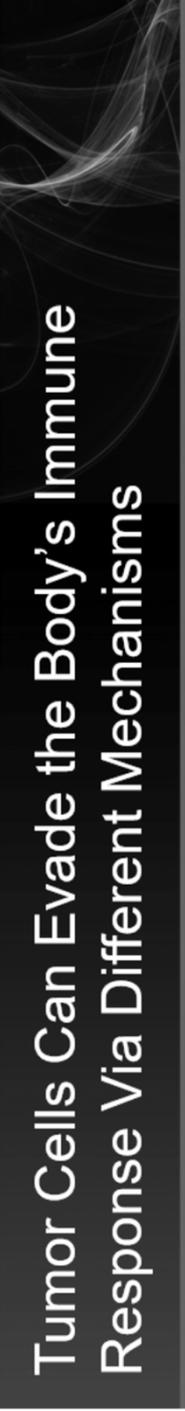


How Do Tumors Evade the Immune Response?



Evasion of the Immune Response Is One of the Emerging Hallmarks of Cancer¹





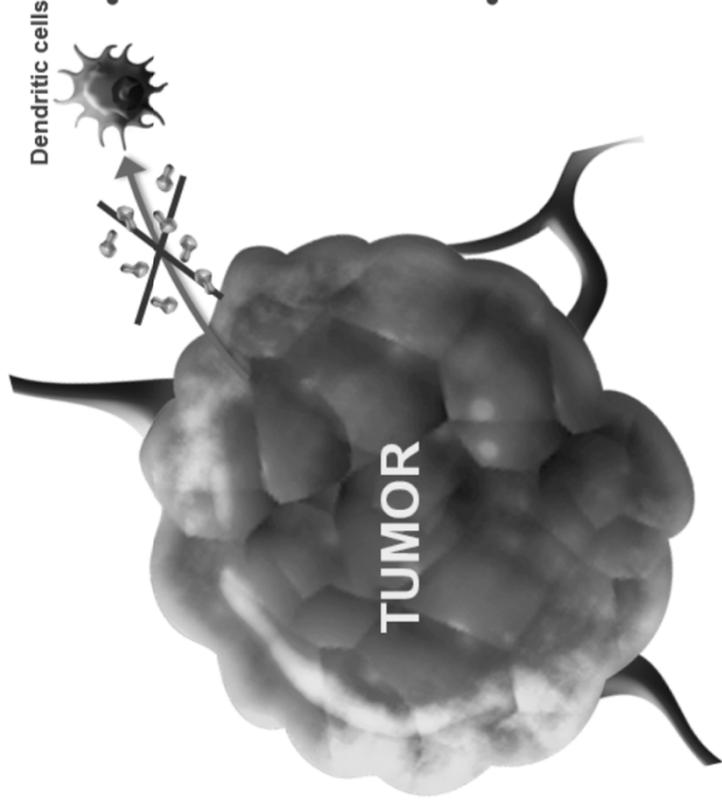
Tumor Cells Can Evade the Body's Immune Response Via Different Mechanisms

1. Loss of antigen expression¹
2. Secreting immunosuppressive cytokines and recruiting immunosuppressive cells^{2,3}
3. Exploiting immune checkpoint pathways, such as the PD-1 pathway⁴

PD-1 = programmed cell death protein 1.

1. Ahmad M et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:844–854; 2. Zou W. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:295–307; 3. Finn OJ. *N Engl J Med*. 2008;358:2704–2715; 4. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

1. Loss of Antigen Expression

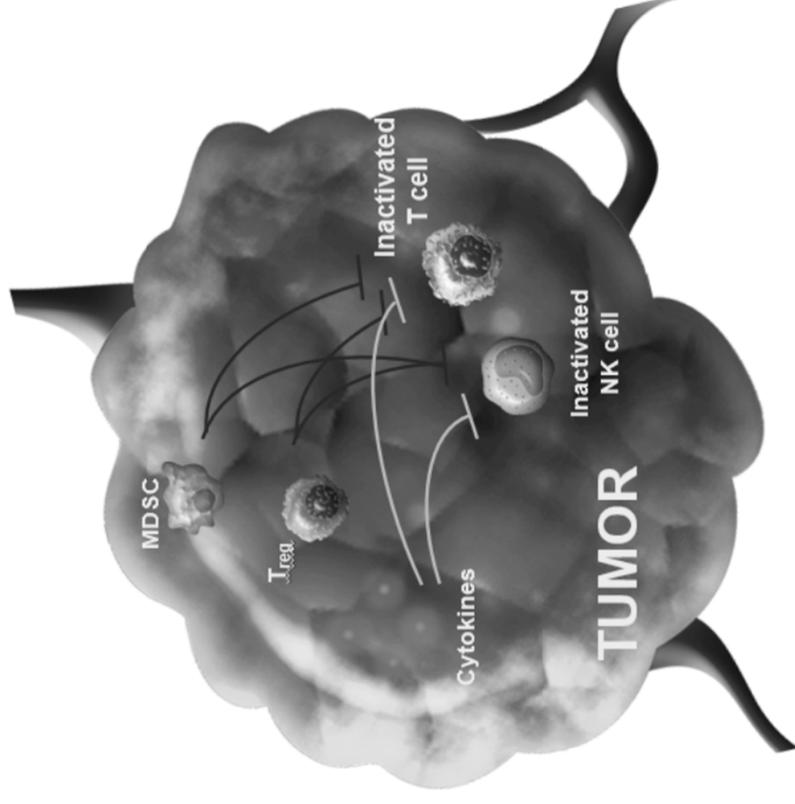


- In the adaptive immune response, the first step of tumor cell detection is antigen capture and presentation by dendritic cells¹
- Tumors can escape detection by decreasing or completely shutting down antigen expression²

1. Pinzon-Cherry, A et al. *Immunol Cell Biol.* 2005;83:451–461.
2. Ahmad M et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2004;53:844–854.

2. Secreting Immunosuppressive Cytokines and Recruiting Immunosuppressive Cells

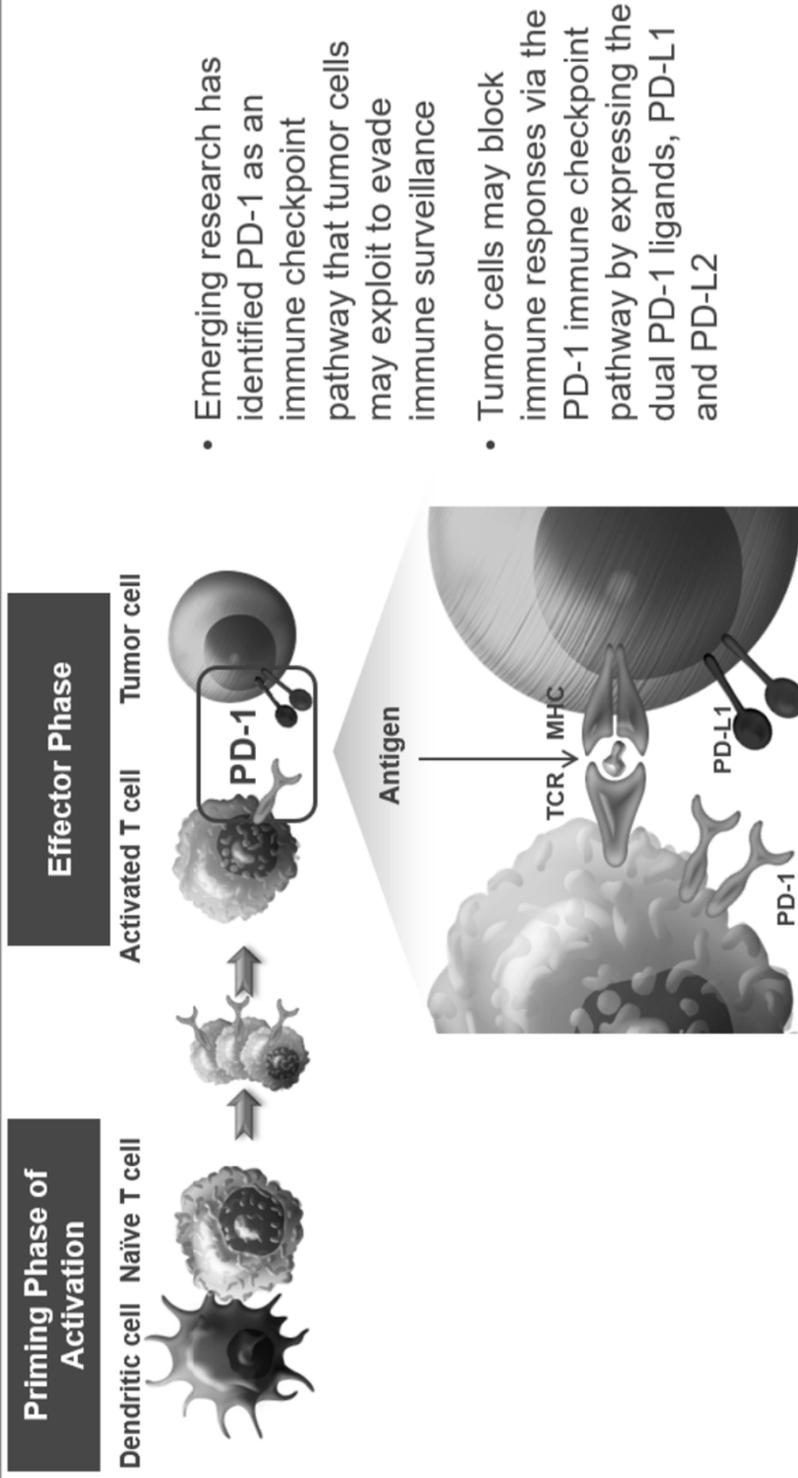
- Tumor cells can secrete cytokines (TGF- β , IL-10, VEGF) that have an inhibitory effect on T and NK cell function¹
- Tumor cells can be infiltrated by immunosuppressive cells that can inhibit T cell function²:
 - T_{reg} cells
 - MDSCs



TGF- β = transforming growth factor β ; IL-10 = interleukin10; VEGF = vascular endothelial growth factor; NK = natural killer; T_{reg} = T regulatory; MDSCs = myeloid-derived suppressor cells.

1. Zou W. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:295–307; 2. Finn OJ. *N Engl J Med*. 2008;358:2704–2715.

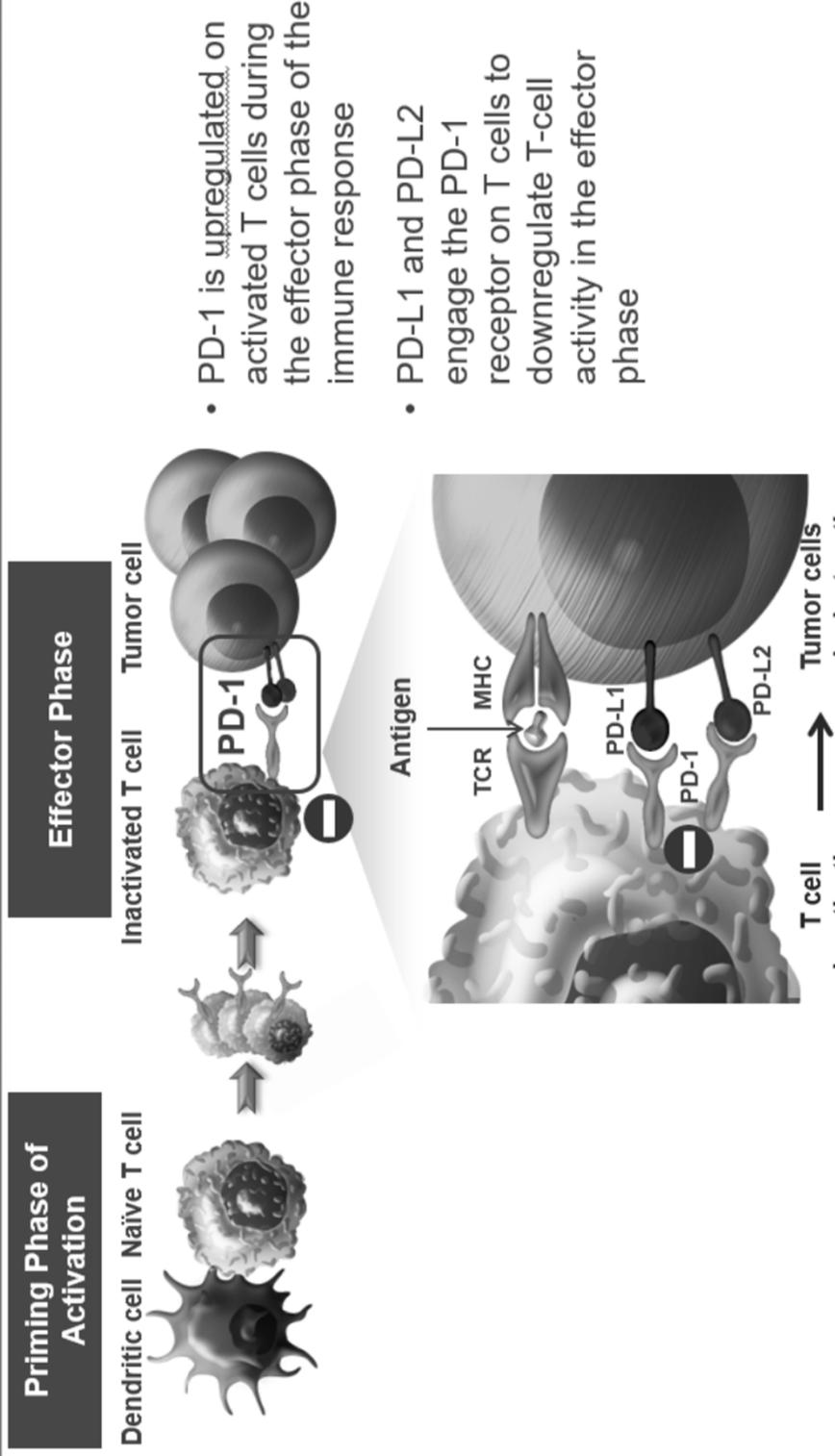
3. Exploiting the PD-1 Immune Checkpoint Pathway¹



- Emerging research has identified PD-1 as an immune checkpoint pathway that tumor cells may exploit to evade immune surveillance
- Tumor cells may block immune responses via the PD-1 immune checkpoint pathway by expressing the dual PD-1 ligands, PD-L1 and PD-L2

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Cancer*,¹ copyright 2012.
 PD-1 = programmed cell death protein 1; TCR = T-cell receptor; MHC = major histocompatibility complex; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PD-L2 = programmed cell death ligand 2.
 1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–64.

3. Exploiting the PD-1 Immune Checkpoint Pathway¹



- PD-1 is upregulated on activated T cells during the effector phase of the immune response
- PD-L1 and PD-L2 engage the PD-1 receptor on T cells to downregulate T-cell activity in the effector phase

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Cancer*,¹ copyright 2012.
 PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PD-L2 = programmed cell death ligand 2.
 1. [Pardoll DM. Nat Rev Cancer. 2012;12:252–264.](#)

PD-L1 and PD-L2 Can Be Expressed on Some Tumor Cells

- PD-L1 is expressed on some tumor cells and may downregulate tumor-specific T-cell activity by binding to PD-1 in the tumor microenvironment¹⁻⁵
 - In some tumors, high PD-L1 expression based on immunohistochemistry has been associated with a poor prognosis⁶⁻⁸
- PD-L2 may also play a role in helping tumor cells evade the immune response⁸⁻¹⁰
- The role of immunology in cancer, including PD-1 and its dual ligands PD-L1 and PD-L2, is a significant focus in oncology research¹¹

PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PD-L2 = programmed cell death ligand 2; PD-1 = programmed cell death protein 1. 1. Hino R et al. *Cancer*. 2010;116:1757-1766; 2. Wirtzlerle S et al. *Cancer Res*. 2003;63:7462-7467; 3. Konishi J et al. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5094-5100; 4. Hamanishi J et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:3360-3365; 5. Inman BA et al. *Cancer*. 2007;109:1499-1505; 6. Loos M et al. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1025-1031; 7. Thompson RH et al. *Cancer Res*. 2006;66:3381-3385; 8. Nomi T et al. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2151-2157; 9. Chapon M et al. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1300-1307; 10. Karim R et al. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6341-6347; 11. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.

Summary

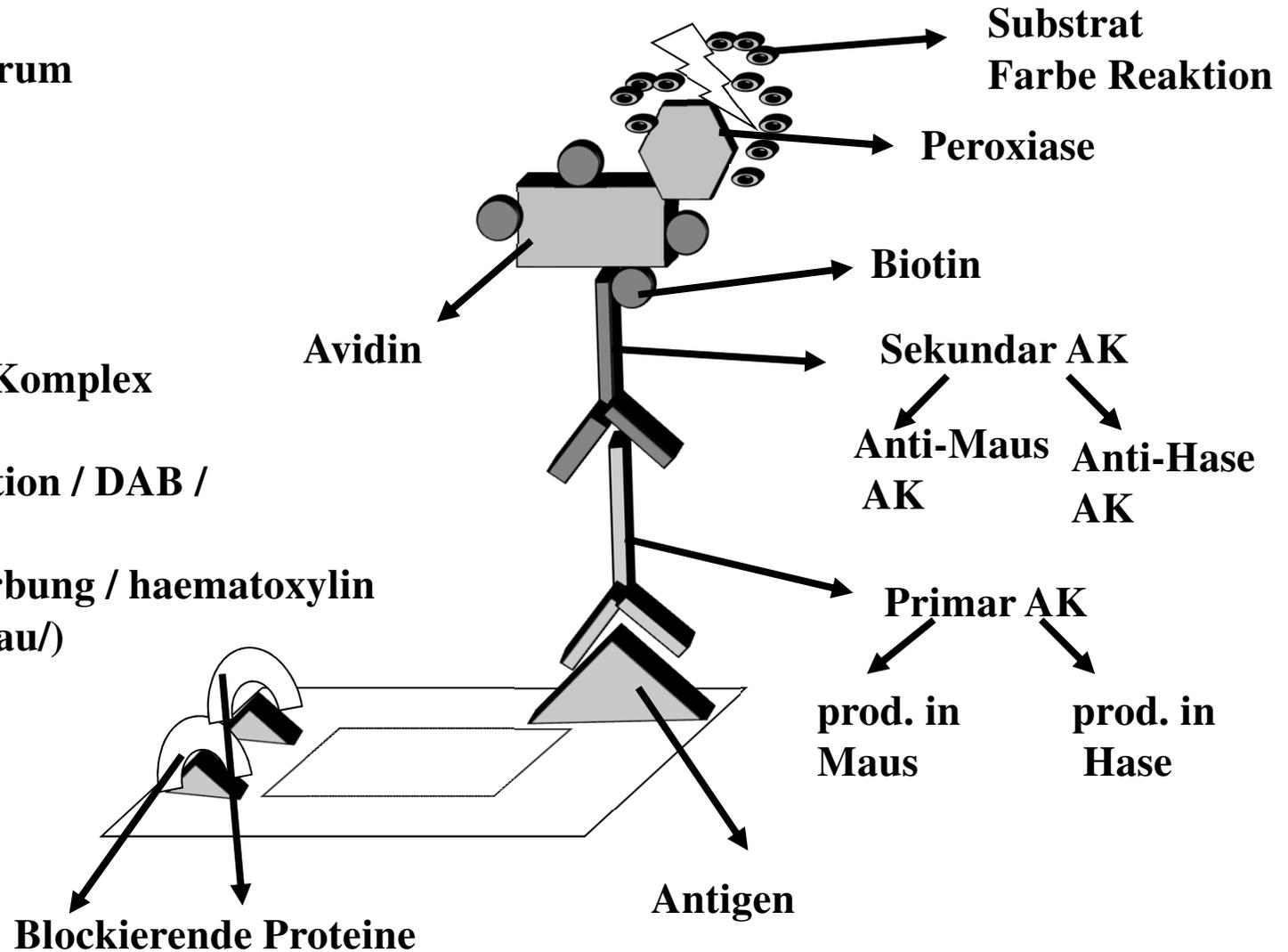
- The body's immune system can detect and destroy tumor cells through T-cell activity¹
- T-cell activity is regulated by various immune checkpoints in order to limit collateral tissue damage during the immune response²
- One way tumor cells may evade the body's immune response is by exploiting the PD-1 immune checkpoint pathway²

PD-L1 = programmed cell death ligand 1.

1. Finn OJ. *Ann Oncol*. 2012;23 (suppl 8): viii6–viii9; 2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

Immunhistochemie

- Deparaffinization
- Antigen Eröffnung / Mikrowelle Behandlung
- Blockierendes Serum
- Primar AK
- Sekundäre AK
- Avidin - Biotin - Komplex
- Peroxidase Reaktion / DAB /
- Hintergrund Färbung / haematoxylin (Nuklei sind blau/)





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler, César Milstein

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984



Niels K. Jerne



Georges J.F. Köhler



César Milstein

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded jointly to Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein *"for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies"*.

Typ I. Hypersensitivität Reaktion

1. Antigen Exposition
2. Antigen Exposition

IgE Produktion
IgE Produktion/Anhaftung
(Mastzellen, basophile Leukozyte FcεR)

DEGRANULATION

LTB4
Chemotaktische
Faktoren
Zytokine

Histamin
PAF

Histamin
LTD4

Kemotaxis/Exsudation

PGE2
LTD4E4

PE
PAF

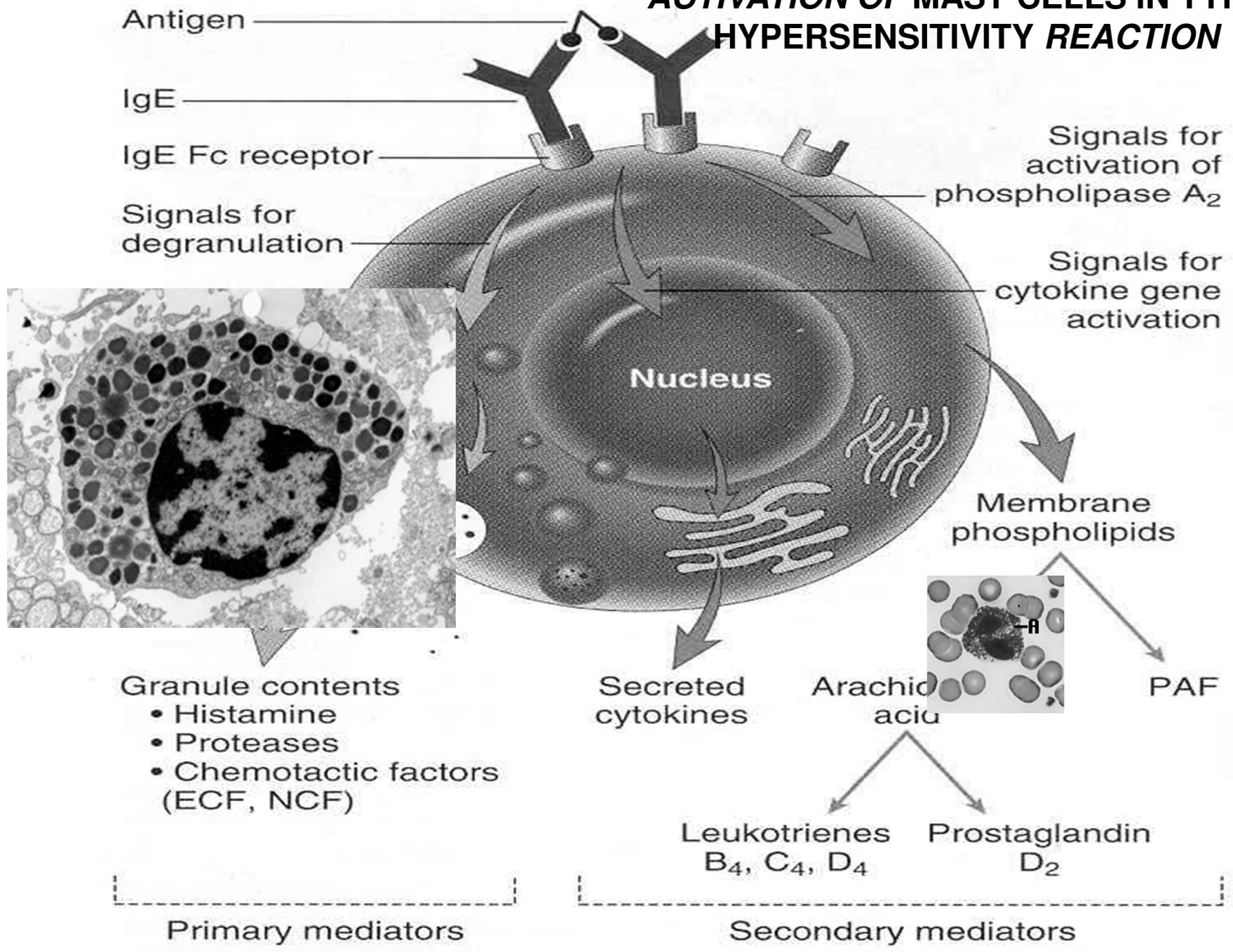
Spasmus der Glattmuskulatur

Neutrophile
Eosinophyle
Makrophag

Vasodilatation
Erhöhte Gefasspermeabilität

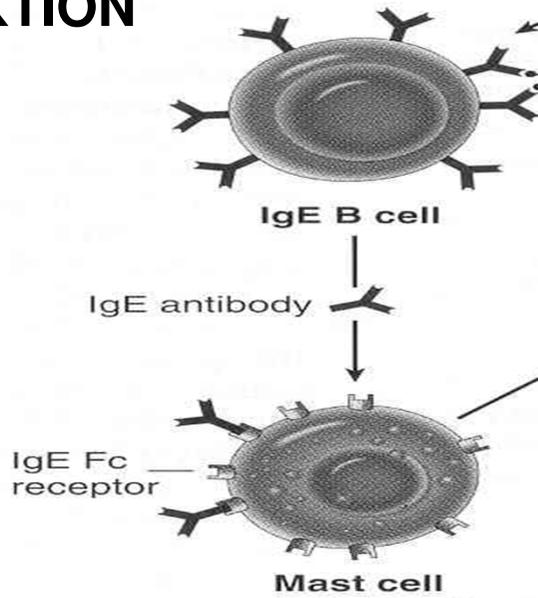
Ödem

ACTIVATION OF MAST CELLS IN TYPE I HYPERSENSITIVITY REACTION

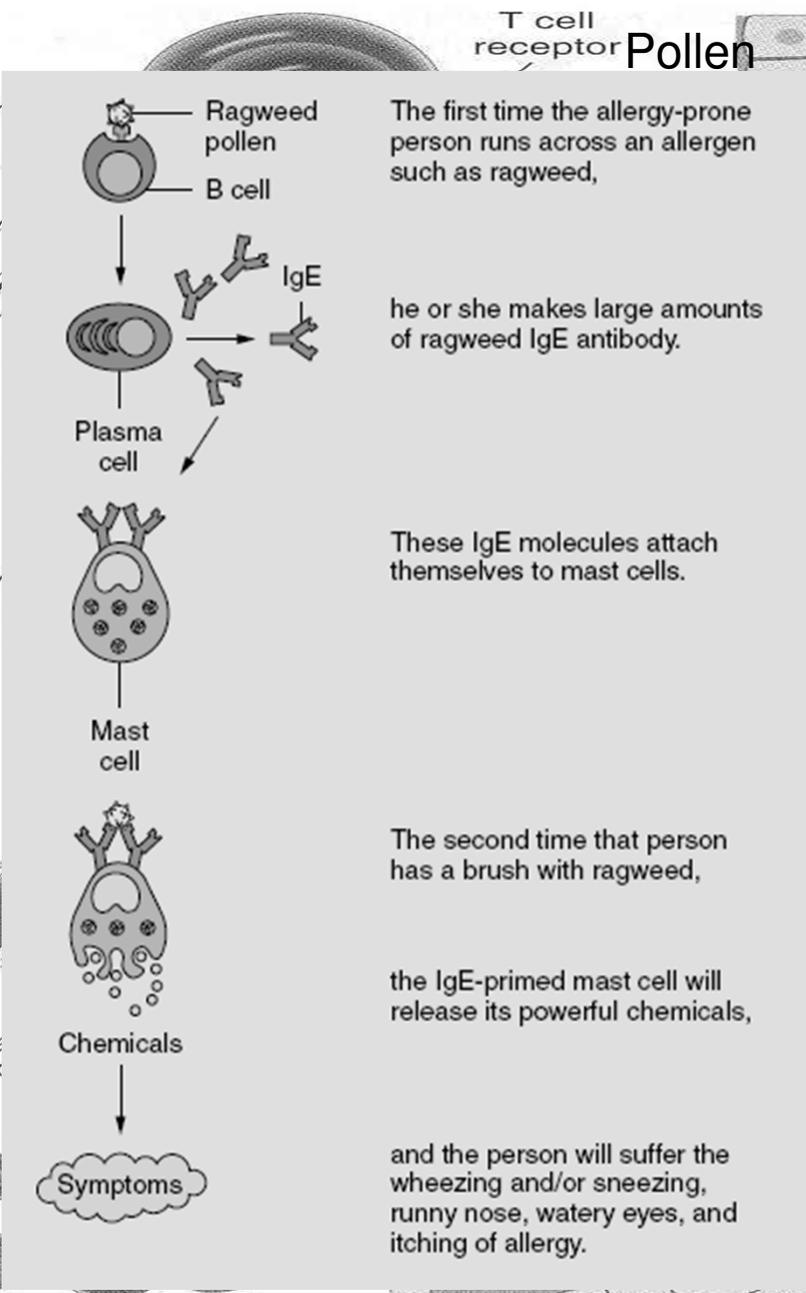
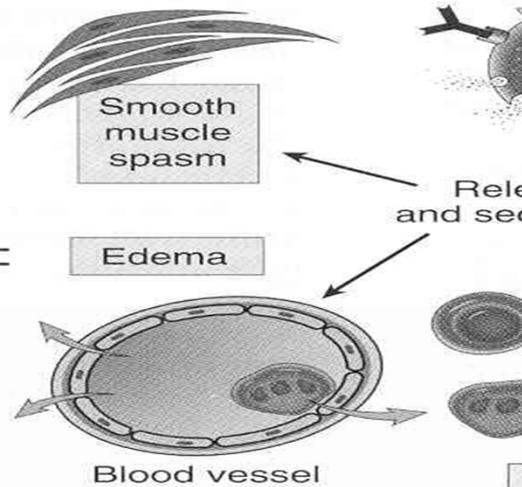


PATHOGENESE der TYP I HYPERSENSITIVITÄT REAKTION

INITIAL RESPONSE



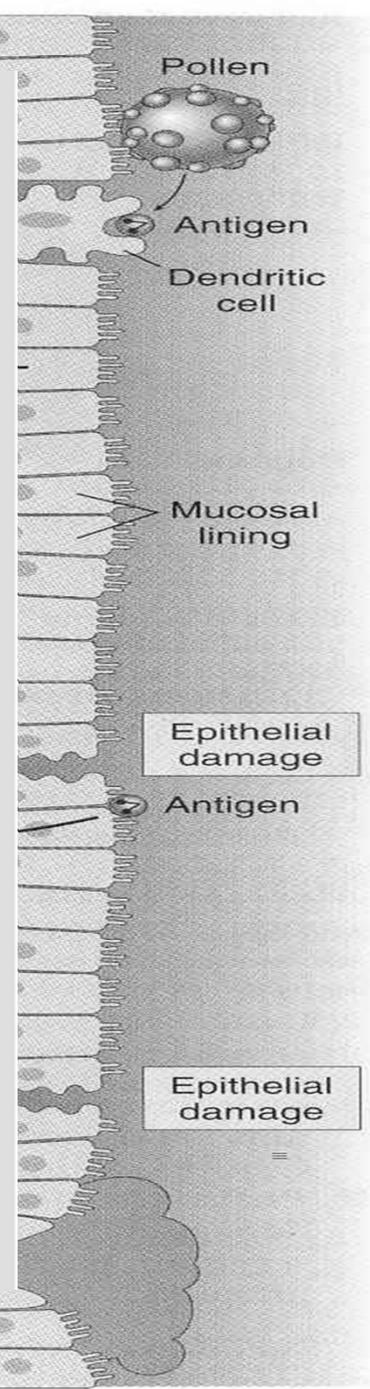
LATE PHASE RESPONSE



The first time the allergy-prone person runs across an allergen such as ragweed, he or she makes large amounts of ragweed IgE antibody.

These IgE molecules attach themselves to mast cells.

The second time that person has a brush with ragweed, the IgE-primed mast cell will release its powerful chemicals, and the person will suffer the wheezing and/or sneezing, runny nose, watery eyes, and itching of allergy.



Allergie

- Lokal: Rhinitis, Asthma, Konjunktivitis
 - Haut: Urticaria, Ekzem, Angioneurotisches
 - Ödem
- Systemisch: Anaphylaxischer Shock
- (Adrenalin: Relaxation der Glattmusk., kein Vasospasmus)

Generalized anaphylactic reaction

Glottis oedema

Typ II. Hypersensitivität Reaktion

Komplement-Abhängig

Zielzell AK Bindung

C5-9

Komplement-Abhängiger Zelltod

AK abhängige zelluläre Zytotoxizität

Zielzell AK Bindung (Fc Exposition)

FcR+ Effektorzell-Kontakt (NK Zell, Makrophag)

Zielzell Tod

Anti Rezeptor AK mediiert

Anti-rezeptor-AK Produktion

Zielzell AK Bindung

Rezeptor-Hemmung

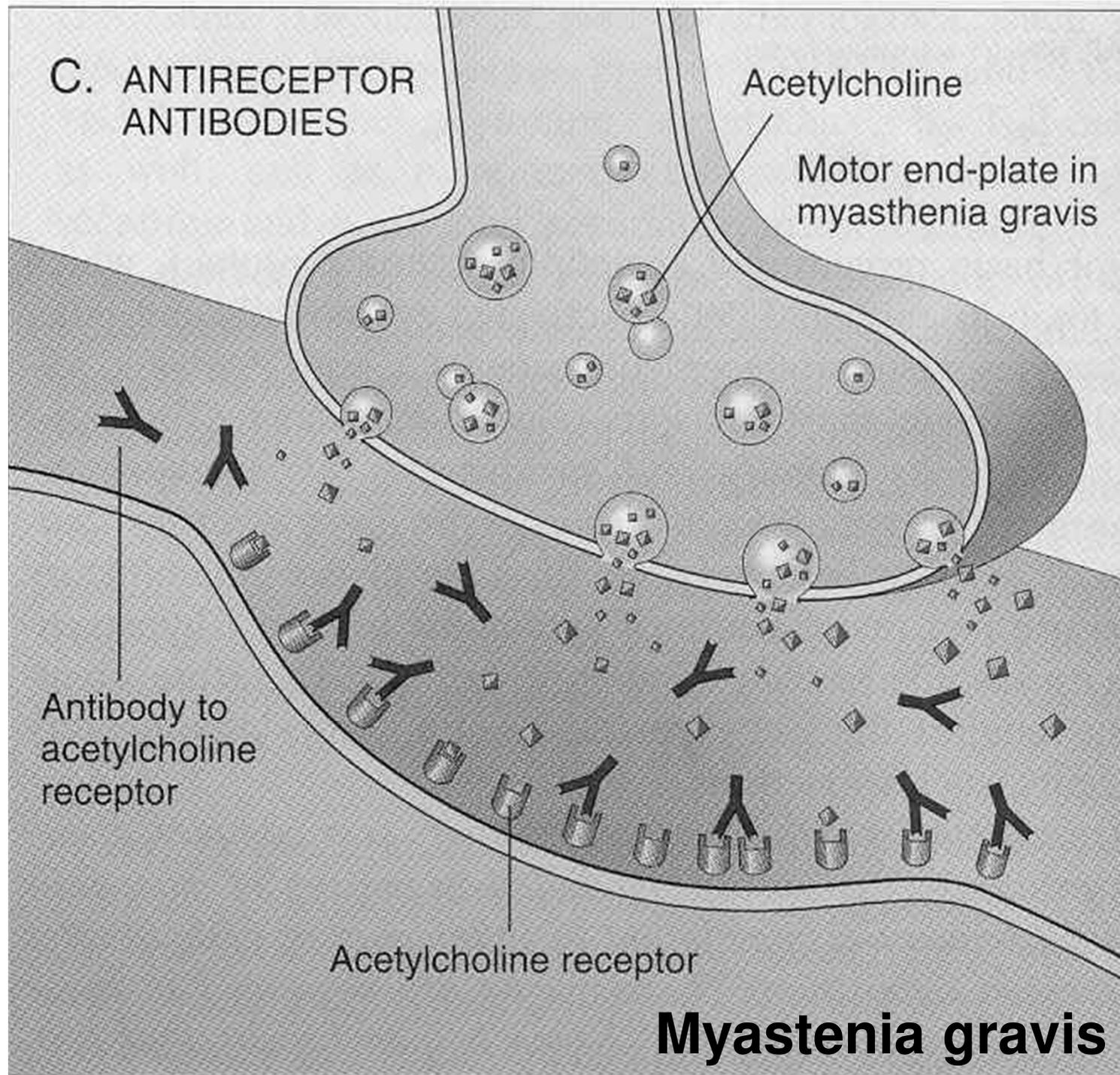
(AchR, myasthenia)

C1423

Opsonisation/Phagozytose

Rezeptor-aktivierung

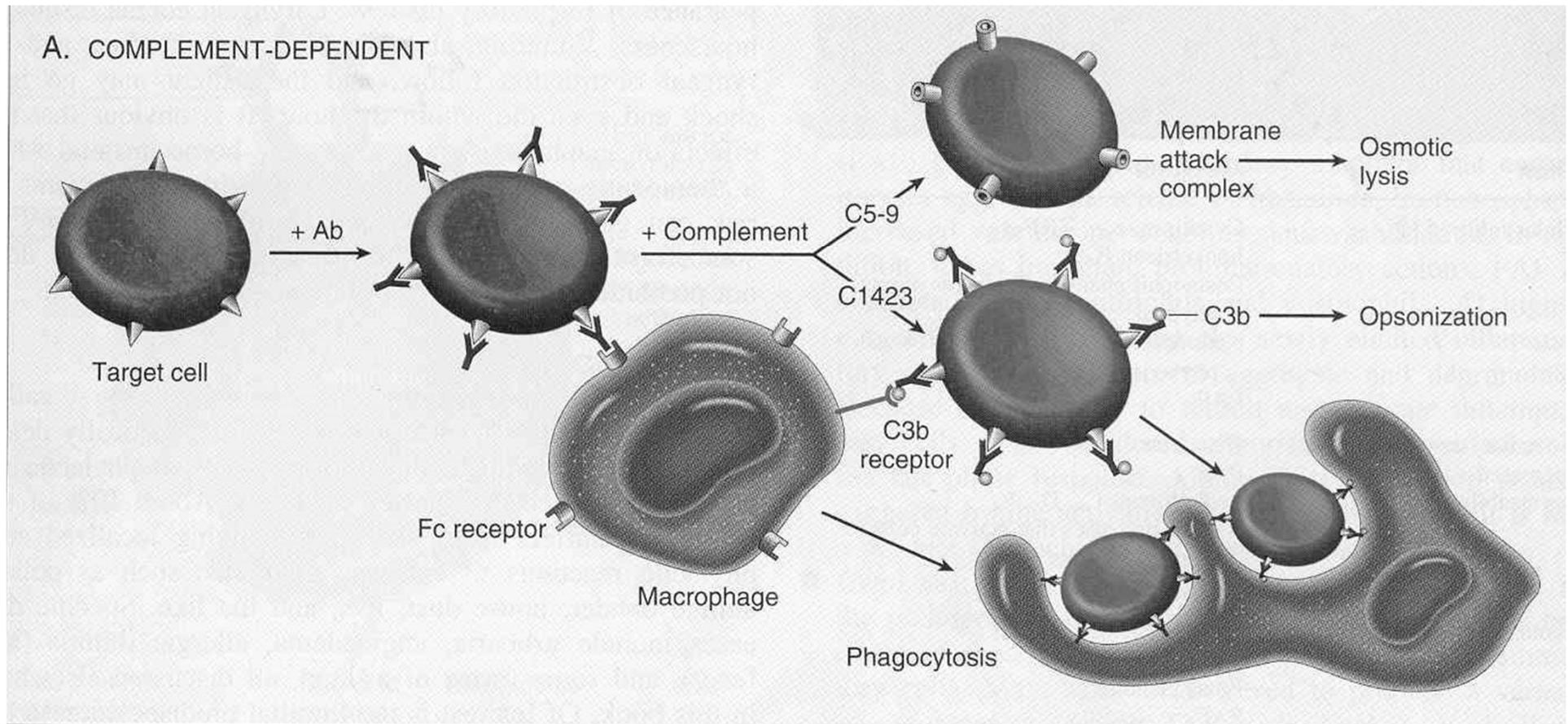
(TSHR, Hyperthyreose)



Basedov-Graves

Krkht.

Typ II. Hypersensitivitat Reaktion (*zytotoxisch*)



Hydrops foetus universalis

**Rh
Inkompatibilität**

**(Parvovirus B
19 Infektion)**

6
Lungenblutung. Goodpasture Syndrom

Typ III. Hypersensitivität Reaktion

2. Antigen-Exposition Antigen/AK Komplex Entstehung (Zirkulation)
Immunkomplex Ablagerung
(Niere, Leber, seröse Haute, Gefasswand)

Vasodilatation Neutrophil Migration Thrombozyt Aggregation
Degranulation Mikrothrombus

Ödem Ischemie

Gewebsnekrose

Patomechanismus

- Akut:
- AG/AT Komplex (Se), Ablagerung, Entzündung.....C3b (Phagozytose)C5b,6/7: Chemotaxis, (Entzündung), C5-9 Membran Attak Komplex...Zelltod
- Fibronoide Gefasswandnekrose, Vaskulitis (neu)

Hauptbefund:

***Nekrotisierende
Vaskulitis***

III. Patomechanismus

- Chronisch: persistierender Antigen
- Ursache: „autoimmune Krankheit“
- Schlangengift Antisera, Maus anti-human T Zell Serum, bakterielle Streptokinase, iv. Penizillin

Typ IV. Hypersensitivität Reaktion

A. Späte Hypersensitivität

2. Antigen-Exposition
IFN γ)

Lymphozytare Akkumulation

dendritische Zelle – T Zelle Anhaftung (IL-2, TNF α ,

Fibroblast-Proliferation
Gefäßneubildung

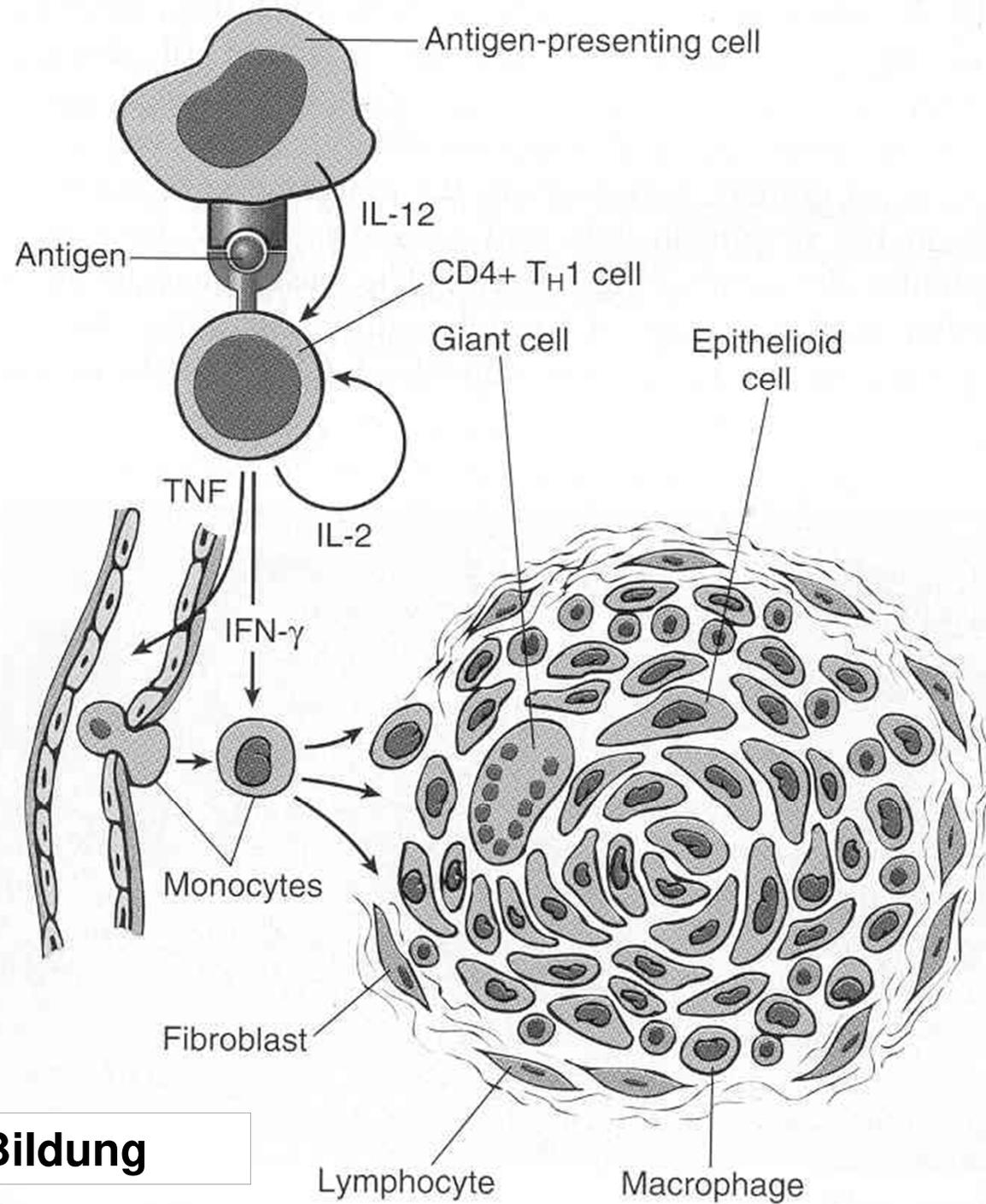
Makrophagen-Aktivierung
epitheloide Zelle
Riesenzellen-Bildung

(Langhans-sche, Fremdkörper Typ)

B. T-Zelle medierte zelluläre Zytotoxizität

Fremd-Antigen-tragende Zielzelle (virus-infizierte Zelle, Allograft)

CD8 $^+$ T Zelle Aktivierung



Granulom Bildung

A

B

C



TBC-Lunge

Defektimmunopathien

Angeborene

Stammzelldefekte → schwere kombinierte Immundefizienz

z. B. Schweizer Typ der Agammaglobulinämie

thymische Alymphoplasie

Tod innerhalb der ersten zwei Lebensjahre

B-Zell-Defekte → bakterielle Infektionen

Agammaglobulinämie: fehlen die B-Zell-Areale

Selektiver Antikörpermangel - Dysgammaglobulinämien

IgA und IgG-Mangel (IgM oft erhöht)

IgA-Mangel → Sprue. Vorsicht bei Substitution

IgA ist ein starkes Antigen

T-Zell-Defekte → virale und Pilz-Infektionen

gehäuft maligne Tumoren

DiGeorge-Syndrom: Thymus-Aplasie, kardiovaskuläre Def.

Ursache: virale Embryopathie

Nezelof-Syndrom: Hypoplasie des Thymus

fehlen T-abhängiger Immunphänomene

Tuberkulinreaktion, Transplantatabstoßung

Ataxia teleangiectatica (Luis-Bar-Syndrom)

Thymushypoplasie, Teleangiektasien

Degeneration der Purkinje-Zellen

Phagozyten-Defekte, Defekte der Bildung aktiver O₂-Radikale

Chediak-Higashi-Syndrom

Autosomal rezessive Vererbung

Riesenlysosomen in Granulozyten und Makroph.

Pyogene Infektionen, Lymphomen (85 %)

Besserung durch Vitamin C

Komplementdefekte (hereditär)

C1 Inaktivatormangel → C1 Spontanaktivierung nicht gebremst, Bildung von C2 Kinin →

Permeabilitätssteigerung → Urticaria, Ödem

C2-Defekte assoziiert mit Lupus erythematosus disseminatus, Glomerulonephritis

Dermatomyositis

C3-Defekte → eitrige Entzündungen – Sepsisneigung

Defekte der terminalen Komponenten (C5 bis C9)

machen wenige klinische Erscheinungen

Erworbenes Immundefektsyndrom

Defekte des humoralen Systems:

Hypoproteinämie durch gestörte Proteinzufuhr
durch Proteinverlust

B-Zell-Tumoren → Gammopathien

Defekte des Zellulären Systems:

Proliferationsstörungen: Immunsuppression
Zytostatika

T-Zell-Tumoren

Abnorme T-Zell-Funktion: Viren, AIDS
chronische Infekte

Immunsuppression = therapeutische Unterdrückung der
Immunreaktion bei Autoaggressionskrankheiten
Transplantatabstoßungsreaktionen

Gefahr: schwere Infektionen, erhöhtes Tumorrisiko

Ursachen: Zytostatika (z. B. Azathioprin) zerstören die
proliferierenden Lymphozyten

Bestrahlung des ganzen Körpers oder der zentralen
Immunorgane → Lymphopenie

Corticosteroide → Schwund der immunkompetenten
B- und T-Lymphozyten

Antilymphozytenserum → Agglutination und Zytolyse
der B-Zellen

Cyclosporin A unterdrückt die von den T-Helferzellen
propagierte Interleukin-I-Synthese
macht die T-Zellen für Interleukin II
unempfindlich

Vererbte Immundefizienz, humoral

- X-verbundene Hypogammaglobulinaemia (Bruton), BTK Defizienz, nur propreB Zelle

Enterale Infektionen (Viren, Giardia, Mycopl.)

- vorübergehende Hypogammaglobulinaemie (T helper)
- Hyper-IgM (CD40L Defizienz)

Kein Isotyp Wechsel, Ursache: CD4+T Zell Funktionsstörung (IgA, IgE IgG Defizienz), pathologische IgM, kein Keimzentrum ...

- Variabele Hypogammaglobulinaemie (B und T Störung)
- Selektive IgA Defizienz (häufigste !!)

C4A-del, CD8+T Störung, Isotypwechsel Störung: Darm und Haut Infektionen ...

- 5'-nukleotidase Defizienz: nur preB Zelle

Vererbte Immundefizienz, zellular

- Di-George (Thymus Aplasie, 22q11del)
Herzentwicklungsstörungen+
Hypoparathyr.),
Entwicklungsanomalierendellenesség
(3/4 Rachenring), nur preT Zelle
- Chr. mukokutane Candidiase

Vererbte Immundefizienz, gemischt

- SCID: CYKR γ -Kette Mutation
Hauptsächlich T Zell Problem (X-verbunden, Junge)
- Adenosin deaminase Defizienz (autos.-rezessiv)
dATP toxisch für die T ZelleDNA Läsion!!
- Purinnukleotid fosforilase-Defizienz (dGTP toxisch, T, DNS!!!)
- Wiskott-Adrich syndrom (X-verbunden, Junge)
Xp1123 Gen Defizienz
Infektionen, Thrombocytopenie, Ekzem
- Ataxia teleangiectasia .
Thymus hypoplasie, Lymphknoten Atrophie, T+IgG/IgA Defizienz
(DNS Repair Gen)
- Retikuläre Dysgenese (Myel., Ly. Stammzell Störung)
- Nackte Lymph. Syndrom (HLA-II Defizienz), CD4T Problem:
CIITA, RFX Transkriptionsfaktor Störung
- Niedrige HLA-I Expression (Peptidtransporter Störung) CD8
Störung.....

Erworbene Immundefizienz, AIDS

- HIV1/2 Infektion verursacht selektive CD4 Defizienz
- Sexuelle, hamatogene, transplazentare Übertragung
- Zielzelle: CD4+T (gp120HIV), zytotoxisch
- Zielzelle: Makrophag (nicht toxisch, Reservoir, Endothel ?)
- Solubile gp120+CD4T/anti-gp120 ADCC

A I D S - acquired immune deficiency syndrome – erworbenes Immundefektsyndrom

Defekt der zellulären Immunität → oportunistische Infektionen

Ursache: humanes Immundefektvirus (HIV)

Übertragung: mit Blut
durch Muttermilch
transplazental
Sperma
Stechfliege?

Hauptrezeptor: CD4-Antigen auf den T4 Lymphozyten
für gp120 Makrophagen

Haut-Langerhans-Zellen
follikuläre Retikulumzellen

Nebenrezeptor: Galaktosylzeramid Oligodendrozyten
follikuläre Retikulumzellen



A

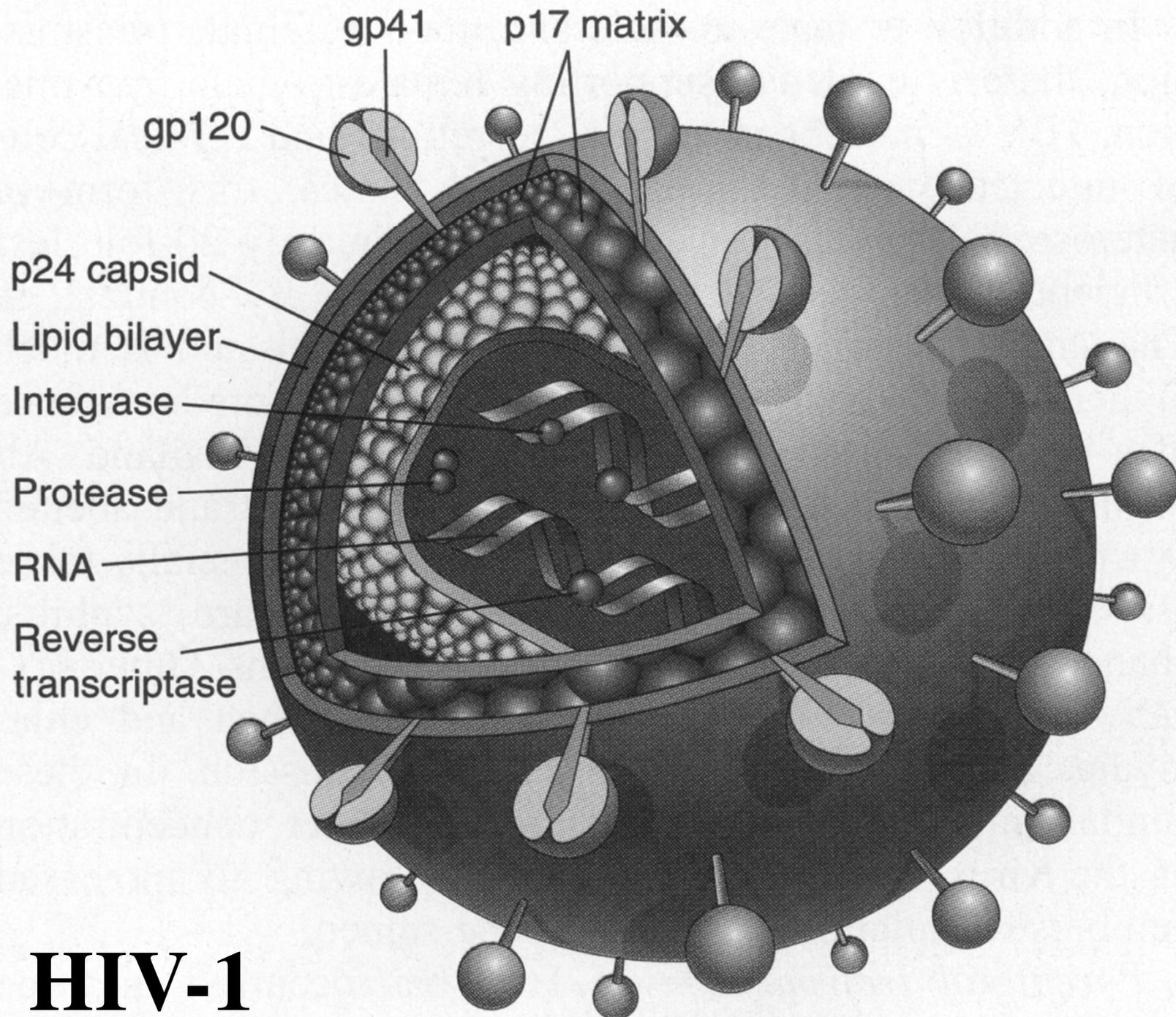


B

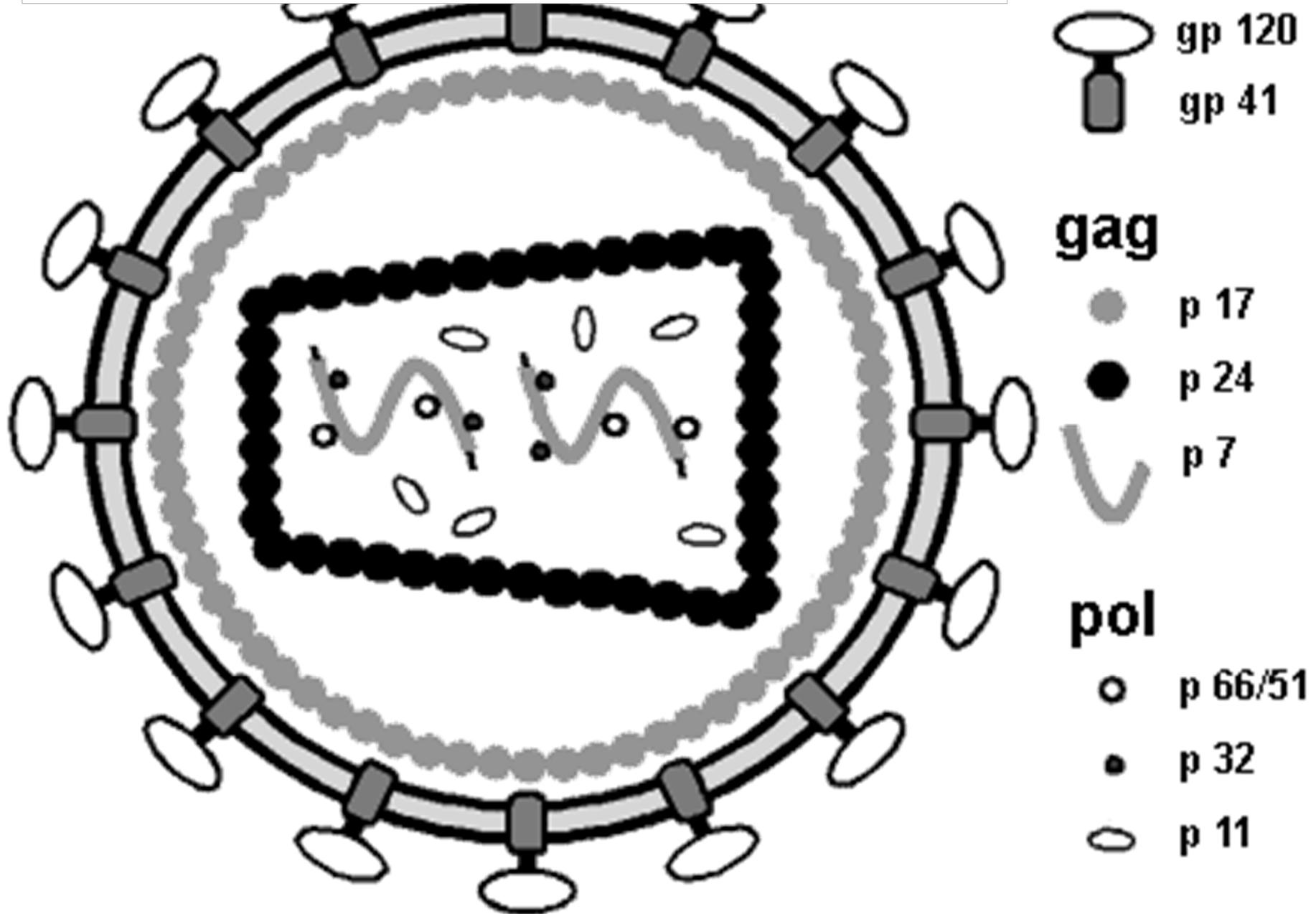
C

CD4/CD8 Verhältniss: 2-4/1

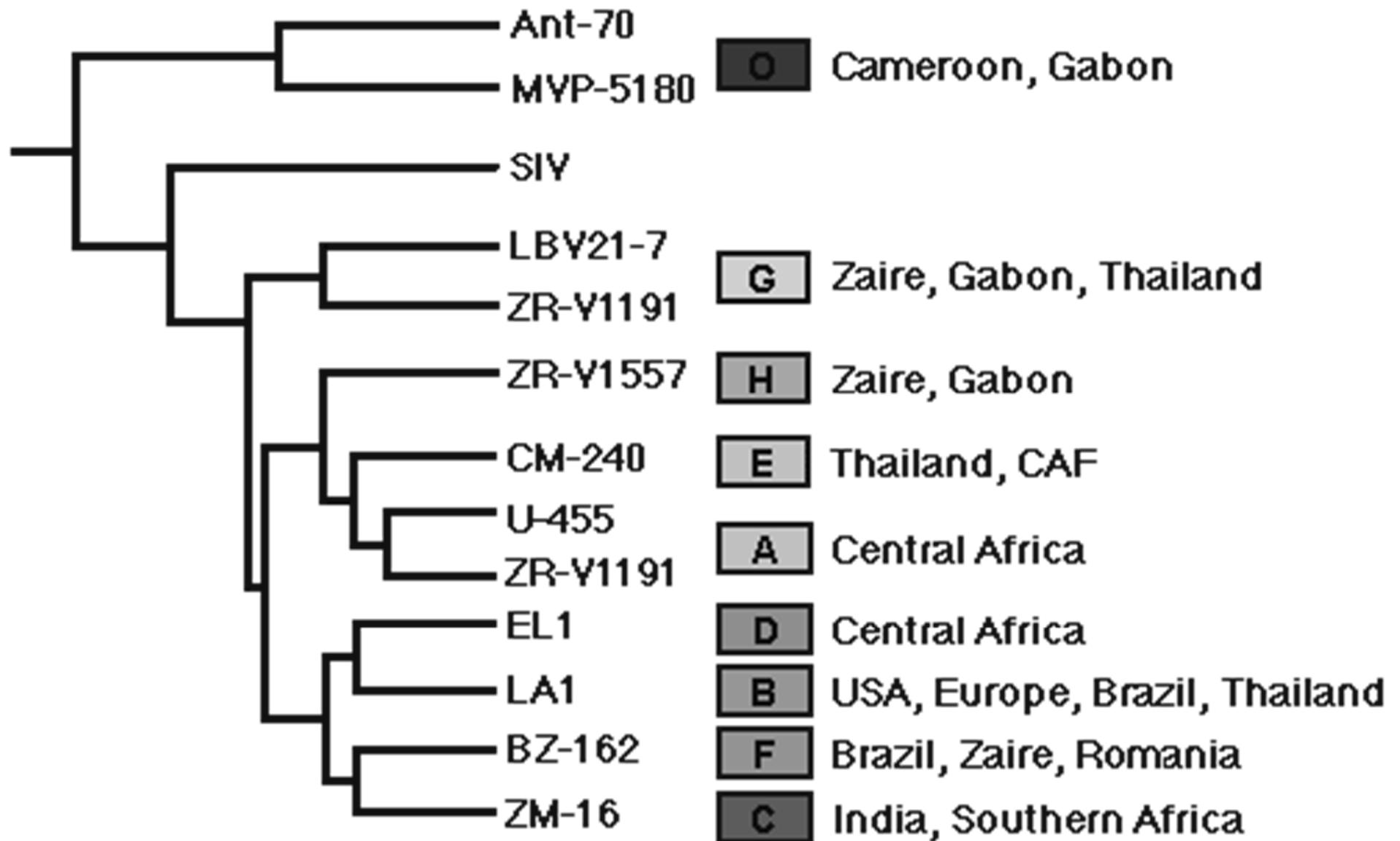
HIV Infkktion: ermindert / umgekehrt



structural components of human immunodeficiency virus,
the key antigenic components are diagrammed here



Evolutionary Relationships of HIV-1 Subtypes



the phylogeny of human immunodeficiency virus (HIV) subtypes and simian immunodeficiency virus (SIV)

Inkubationszeit 7-8 Jahre dann Zerstörung der T4 Helferzellen

- Blut: Lymphopenie T4 <<<T8
- Lunge: Pneumozystis-Pneumonie
Zytomegalie-Pneumonie
lymphoide intersitielle Pneumonie
desquamative interstitielle Pneumonie
diffuses Alveolarschadensyndrom
lymphoreticuläre Hyperplasie
- Lymphknote: Lymphadenopathie
non-Hodgkin Lymphome
- Haut: Kaposi-Sarkom
- Darm: B-Zell-Lymphome
Kaposi-Sarkom bei 25% aller AIDS-Kranken
- Leber: Portalfeld-infiltration
- Gehirn: multifokale Leukoenzephalopathie
opportunistische Infektionen
Pneumocystis carini
Candida albicans
Toxoplasma gondii
Mycobacterium tuberculosis
Herpes und Zytomegalie Viren

AIDS Ablauf

- Lymphknoten: folliculäre Hyperplasie (B), HIV+T-Zone, CD4->500/ul,, p24+
- Folliculäre Involution (Störung der dendritischen Zellen), latent AIDS:CD4T ermindert, Virus is gesteckt
- Opportunistische Infektionen: Krise, Vraemie, CD4T<200/ul
- Milz, Thymus Atrophie, Demenz (Mikroglia)
- Kaposi Sarkom (HHV8-Angiosarkom), B-non-Hodgkin Lymphom (Gehirn), Zervix cc. -HPV

Helminthiase

Opportunistische Infektionen in AIDS

Protozoa

Pneumocystis carinii

Pneumonie

Toxoplasma gondii

Enzephalitis, disseminierte Form

Cryptosporidium

Enteritis

Isospora belli

Enteritis

Pilze

Candida albicans

Ösophagitis

Cryptococcus

Meningitis

Histoplasmosis

disseminierte Form

Coccidiomycosis

disseminierte Form

Bakterien

Mycobacterium avium

disseminierte Form

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium bovis

extrapulmonare Tuberkulose

Salmonella

Septicaemie

Bakterielle Pneumonie

Rezidivans

Viren

Herpes simplex

mucocutan

bronchial

ösophageal

CMV

dissemiiniert

Prion

vCJ betegség

Leukoencephalopathie

Pneumocystis carinii verursachte extensive Pneumonie

**Pneumocystis carinii
Pneumonie**

**kann selten kavitare
Veränderungen verursachen**

Anwesenheit von *Pneumocystis carinii* in der Lunge mit Exsudat in fast allen Alveolen

Immunhistochemische Reaktion mit Antikörper gegen *Pneumocystis carinii*: die braun-rötliche Farbe zeigt sich in dem Exsudat.

Pneumocystis carinii kann grosse Gebiete vom schaumigen rötlichen Exsudat produzieren und das kann sich auch kalzifizieren.

CANDIDIASIS

in

ÖSOPHAGUS

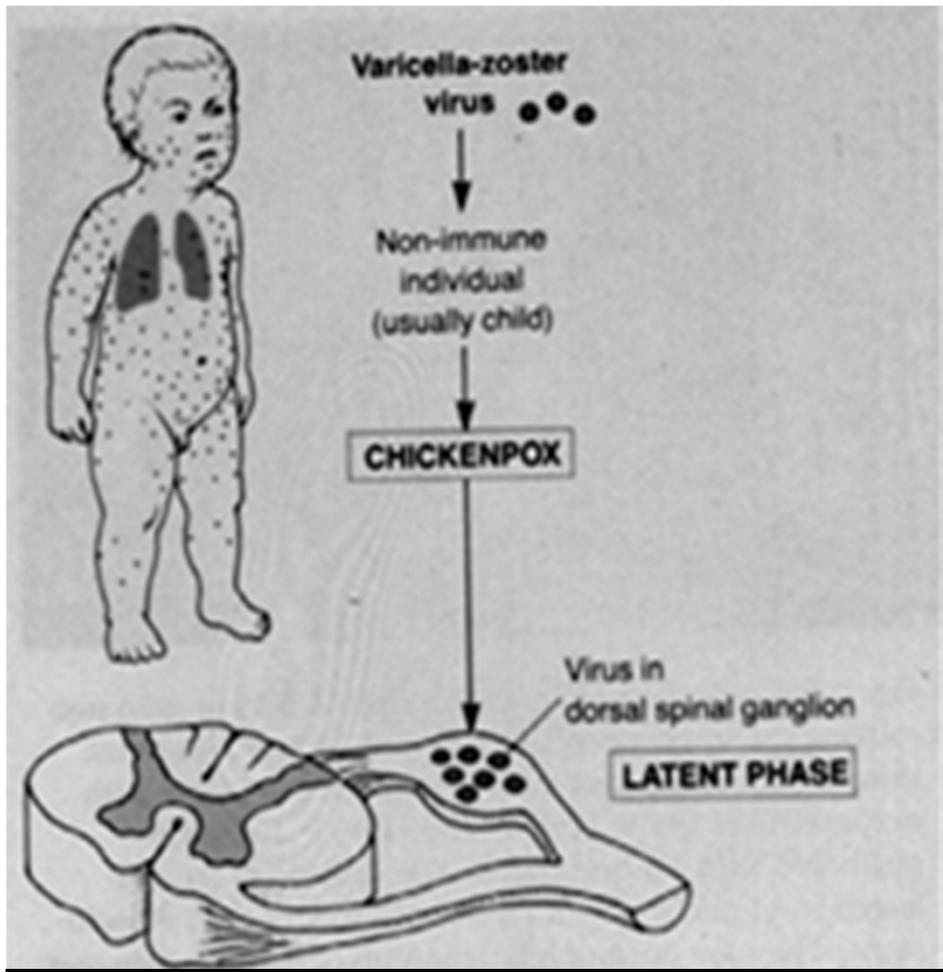
CANDIDIASIS in ÖSOPHAGUS (PAS Reaktion)

Varizellen Syn.: Varicellae,
Windpocken, Spitzblattern

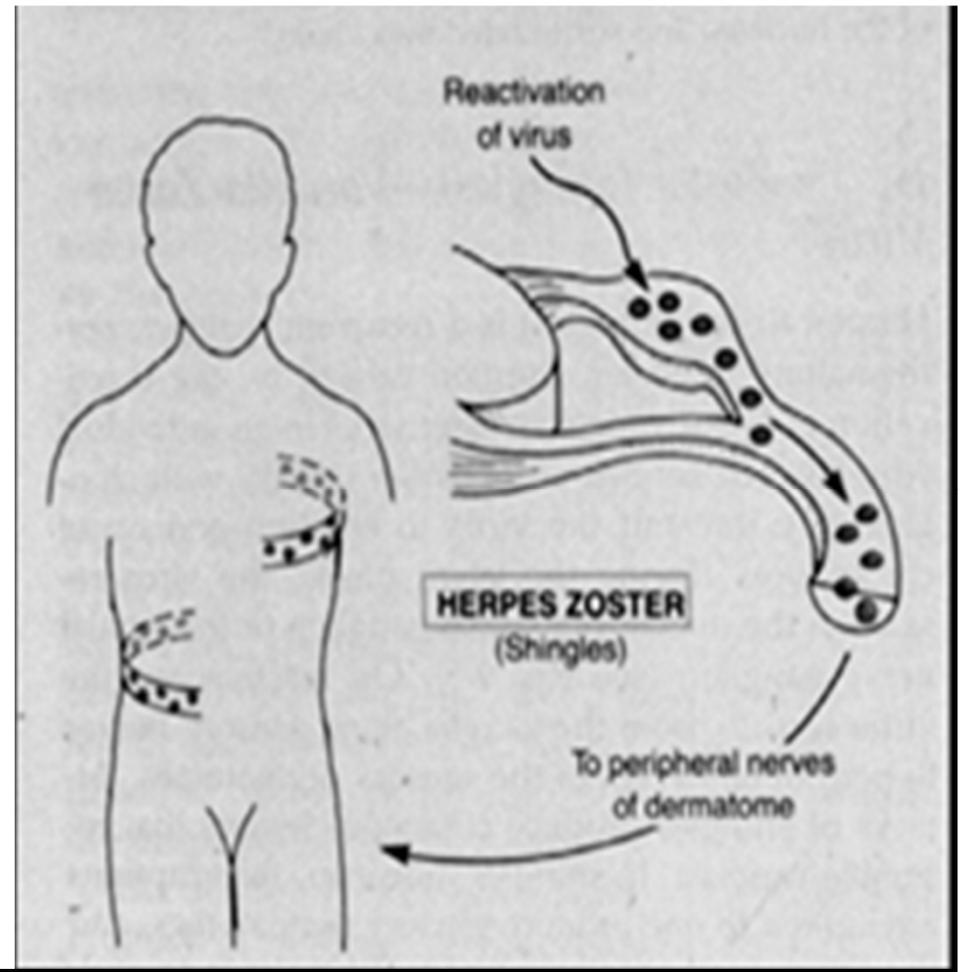
Varizellenexanthem am Körperstamm

Schafblattern und
akut lymphoid
Leukämie - ALL

Necrotizierende Pneumonie in Varicella
generalisata



Windpocken, Spitzblattern
Schafblattern



Herpes zoster

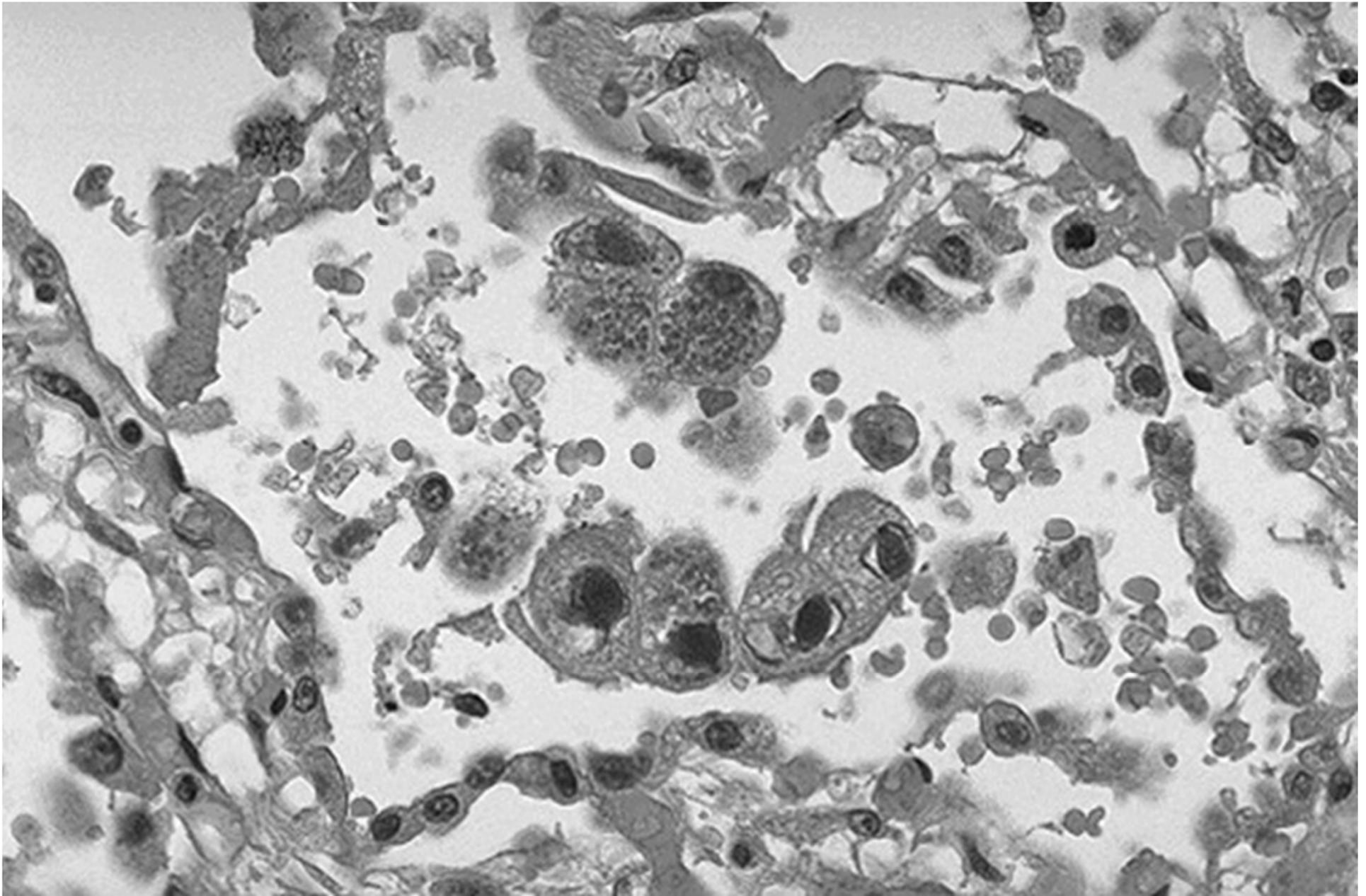
thorakaler Herpes zoster (Zoster intercostalis)

herpes zooster ophtalmicus

CMV Infektion hat keine charakteristische Makroskopie in der
Organen - Ulzeration in dem Coecum (mit Entzündung: typhlitis)

CMV-Kolitis in AIDS Patient

CMV-Vaskulitis in AIDS Patient



CMV produziert häufig Pneumonie - CMV inklusionen in der Lunge

Herpes
simplex
der Lippe

HSV-1 Infektion

Cold sore

**HSV-1 Infektion
in Leukamie-
Patient**

HSV-1 Infektion

Mycobacterium tuberculosis
Infektion in der Lunge. Die
obere Lappe mit
granulomatöser und kavitarer
Krankheit - AIDS Patient

Mycobacterium tuberculosis - Ziehl-Neelsen Färbung

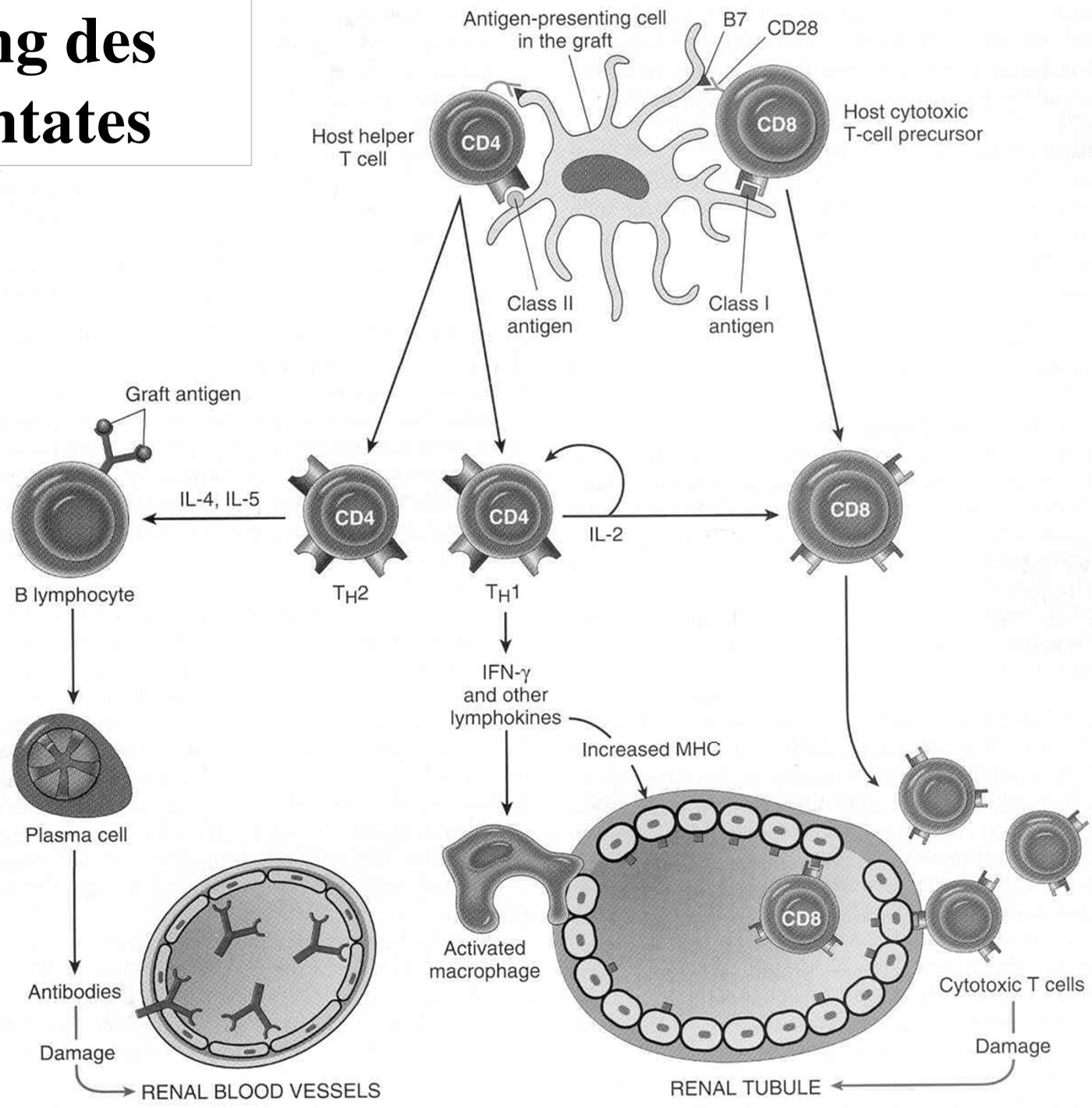
Kaposi
Sarkom
der Haut

Kaposi's Sarkom: spalte-ähnliche vaskuläre Räume in der Haut (Dermis) mit extravasierten Blutzellen

Transplant-Pathologie

- Host-versus Graft: Organtransplantation
- Graft-versus host (Knochenmark TX)

Abstossung des Transplantates



Akute Rejektion

Chronische Rejektion
