
Immunologie

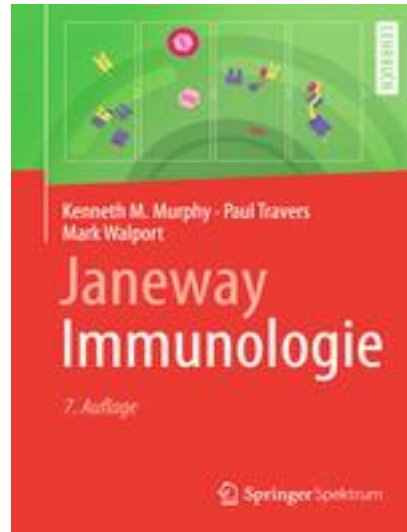
Prof. Iris Augustin



Immunologie für Einsteiger

2015

Lothar Rink
Andrea Kruse
Hajo Haase



Janeway Immunologie

2009
Kenneth Murphy, Paul
Travers, Mark Walport



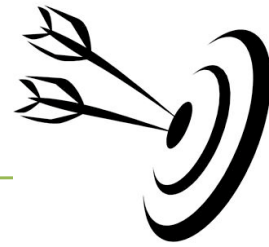
Molekulare Biotechnologie

2009

David Clark,
Nanette Pazdernik

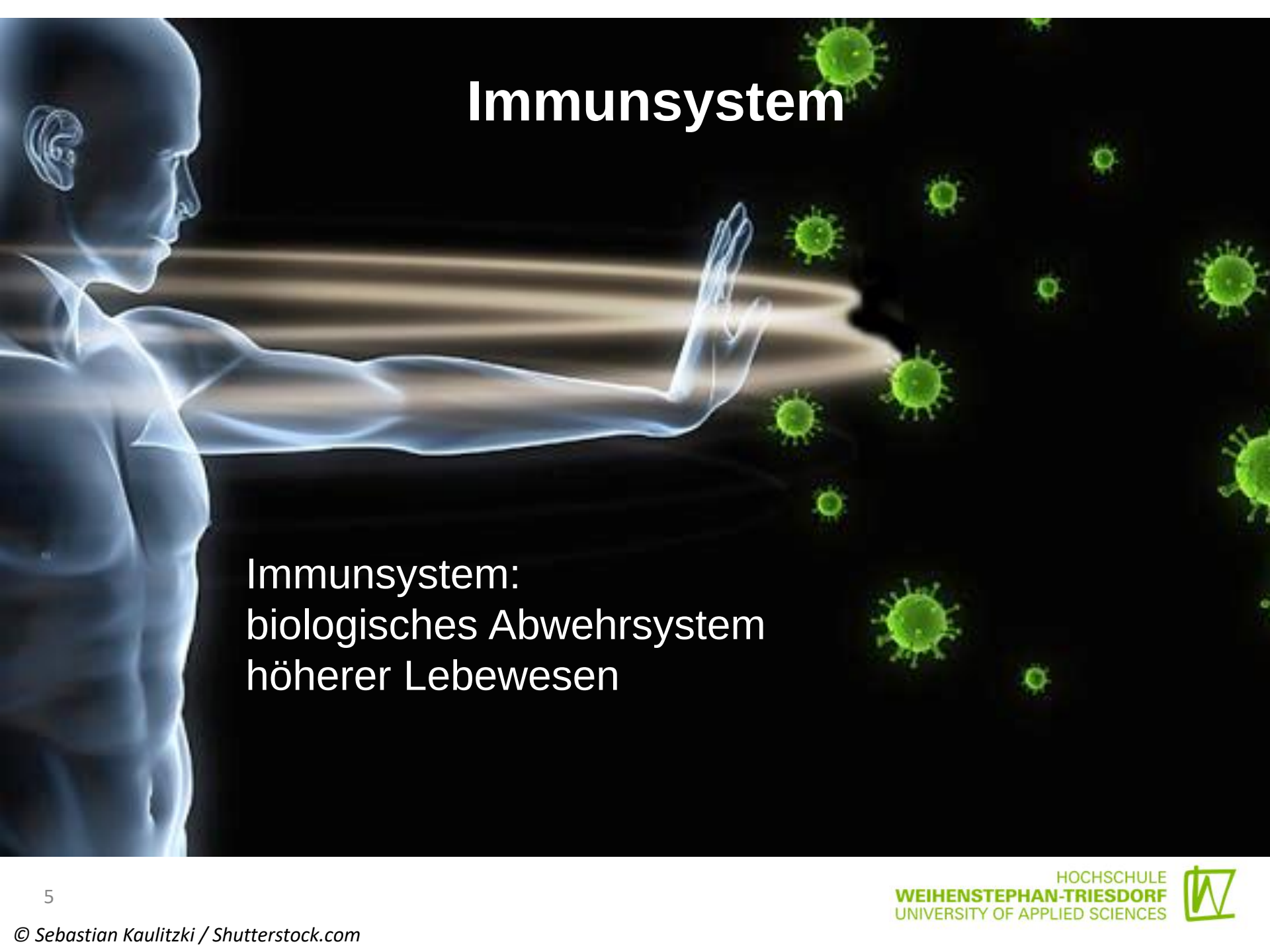


- Barrieren des Körpers gegen Infektionen
- Faktoren und Funktionen des angeborenen Immunsystems
- Komplementsystem
- Pathogenabwehr durch Phagozytose
- Antigenpräsentation und MHC
- Faktoren des erworbenen Immunsystem
- Zellen und Organe des Immunsystems
- B- und T-Zell-Entwicklung und Aktivierung
- Verlauf einer Infektion



- Anatomische Schutzmechanismen des Körpers nennen können
- Lösliche Faktoren des Immunsystem erläutern können
- Zelltypen des Immunsystems zuordnen können
- Erkennungs- und Abwehrmechanismen der Phagozyten skizzieren können
- Ablauf der Antigenpräsentation mit MHC-Beladung nennen können
- Ablauf der T- und B-Zell-Entwicklung skizzieren können und ihre Aktivierung erklären können
- Abschnitte einer Infektion zeitlich darstellen können

Immunsystem



Immunsystem:
biologisches Abwehrsystem
höherer Lebewesen

Das Immunsystem unterscheidet zwischen SELBST und NICHT-SELBST.



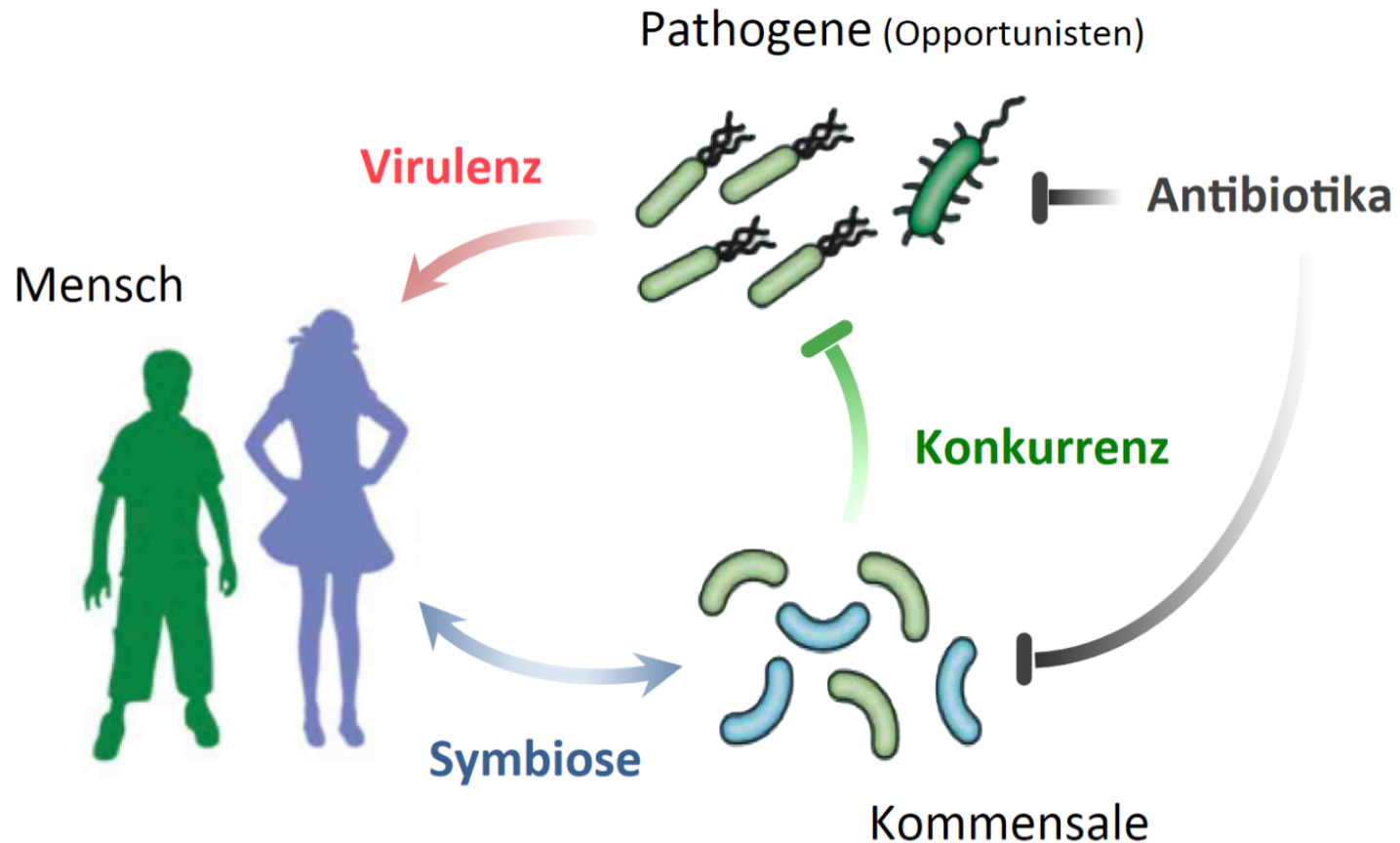
Jedes fremde Molekül, das nicht als „selbst“ erkannt wird, löst eine Immunantwort aus.

Das Immunsystem schützt.

Angriffe / Schädigung auf den Körpers durch:

- pathogene mikrobiologische Erreger: Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten und deren Gifte
- körperfremde Substanzen: z.B. Asbest, Blei, Quecksilber, Feinstaub, Pollen
- Tumorzellen (und geschädigte Zellen)

Interaktionen: Mensch-Mikroorganismen



Einfluss des Mikrobioms auf die Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen (z.B. metabolische oder neurologische Faktoren)

Was entscheidet darüber, ob man sich infiziert und erkrankt oder nicht?

Individuelle und situationsbedingte Größen:

- **Eintrittsort** des Erregers
 - Barrierschutz unterschiedlich (vgl. Haut versus Bronchien)
 - Verletzungen
- **Erregermenge** („Keimdosis“)
 - Schwellenwert umso niedriger, je pathogener ein Organismus ist
- **Immunkapazität** des Wirtes:
 - abhängig vom Lebensstil
 - abhängig von der genetischen Ausstattung
(welche Peptide können gut präsentiert werden)

Barrieren des Körpers

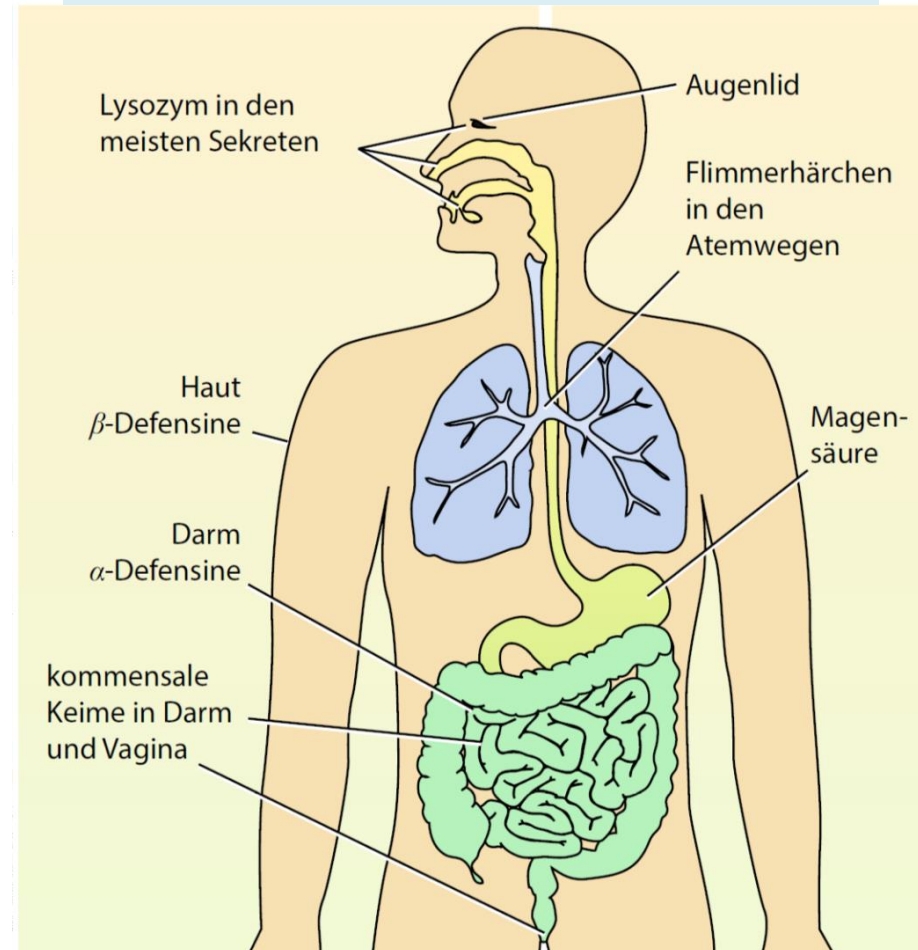
Schutz vor äußeren Angriffen durch biologische, biochemische und physikalische Faktoren:

- Verhornte Oberflächenepithel der **Haut**
- Säureschutzmantel der **Haut**
- Flimmerepithel und Schleim der oberen **Atemwege**
- Salzsäure des **Magens**
- Harnfluss (**Harnleiter**)
- Bakteriozide Enzyme oder Peptide in **Speichel** und **Tränen** (z.B. Lysozym, Defensine)

Haut: 2 m²

Lungenschleimhaut: 100 m²

Schleimhaut Verdauungsapparat: 200-300 m²



■ Abb. 1.4 Äußere physikalische und biochemische Schutzmechanismen.

Lösliche Faktoren, die unseren Körper schützen.

Antimikrobielle Peptide:

- **Defensine**: toxisch auf Bakterien, Hefen, Pilze, Viren
- **Lysozym**: Schutz gegen grampositive Bakterien (spaltet Peptidoglykan der Zellwand)
- **Akut-Phase-Proteine (APP)**: vorwiegend in der Leber produzierte Plasmaproteine, deren Konzentrationen sich bei Entzündungen verändern
 - **CRP** (C-reaktives Protein):
=> Opsionierung, Komplement-Aktivierung
 - Serum-Amyloid A => Leukozytenadhäsion
 - Fibrinogen => lokale Thrombusbildung

neben mikrobizide auch chemotaktische Wirkung und Immunmodulation

Weitere lösliche Faktoren des Immunsystems: Cytokine

Gruppe von kleinen, immunmodulierenden Peptiden (5-20 kDa), die von versch. Zellen (keine spez. Drüsenzellen, sondern Immunzellen, Fibroblasten) gebildet werden und vor allem die Proliferation und Differenzierung von Zielzellen einleiten bzw. regulieren. (schwere Verlaufsform: Zytokinsturm)

=> Mediatoren für immunologische Reaktionen und Entzündungsprozessen

=> Lockstoffe (Chemokine)

Hauptgruppen von Cytokinen:

(weitere Unterscheidungen aufgrund von Struktur, biolog. Aktivität, Bildungsort):

- 1. Interferone** (IFN): $\text{INF}\alpha$, $\text{INF}\beta$, $\text{INF}\gamma$, immunstimulierend (antitumoral, antiviral)
- 2. Interleukine** (IL): IL1 bis IL33 (Immunregulatoren zw. Leukozyten)
- 3. Kolonie-stimulierende Faktoren** (CSF): G-CSF, M-CSF, GM-CSF, S-CSF, Meg-CSF (Wachstumsfaktoren)
- 4. Tumornekrosefaktoren** (TNF): multifunktional
- 5. Chemokine:** Zellbewegung

Weitere lösliche Faktoren des Immunsystems: Komplementsystem

- Komplement: komplementär zu Antikörperantwort
- Über 30 verschiedene lösliche Faktoren (darunter Zymogene), die in der Leber gebildet werden und durch proteolytische Spaltung zu Proteasen aktiviert werden.

Bsp. **C3** wird gespalten in **C3a** + **C3b (Protease)**

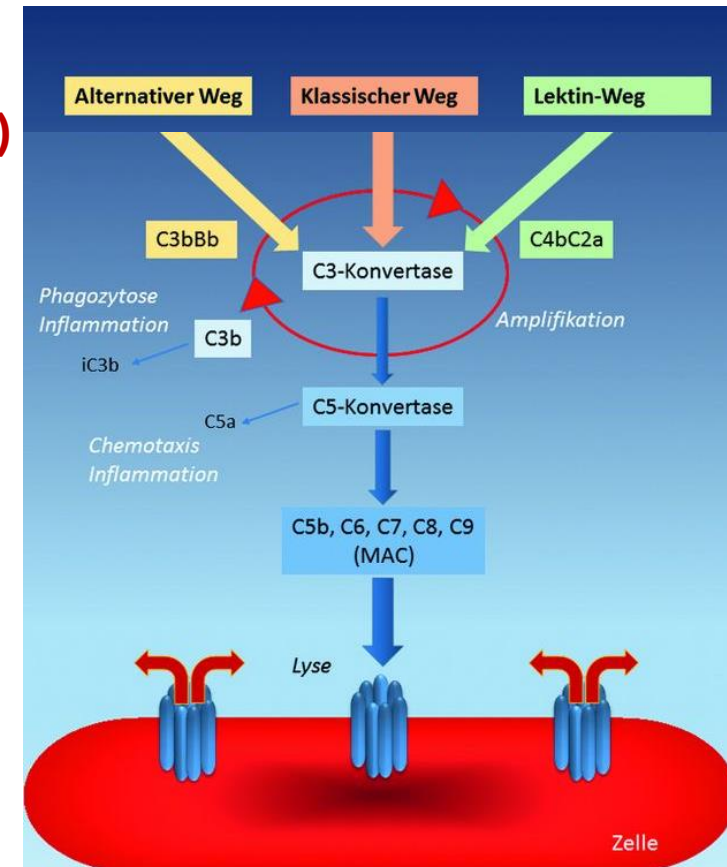
- Faktoren zirkulieren im Blut und werden nach Kontakt mit pathogenen Oberflächen initial aktiviert und lösen Reaktionskaskaden aus:

1. Klassischer Weg (Antikörper-vermittelt)

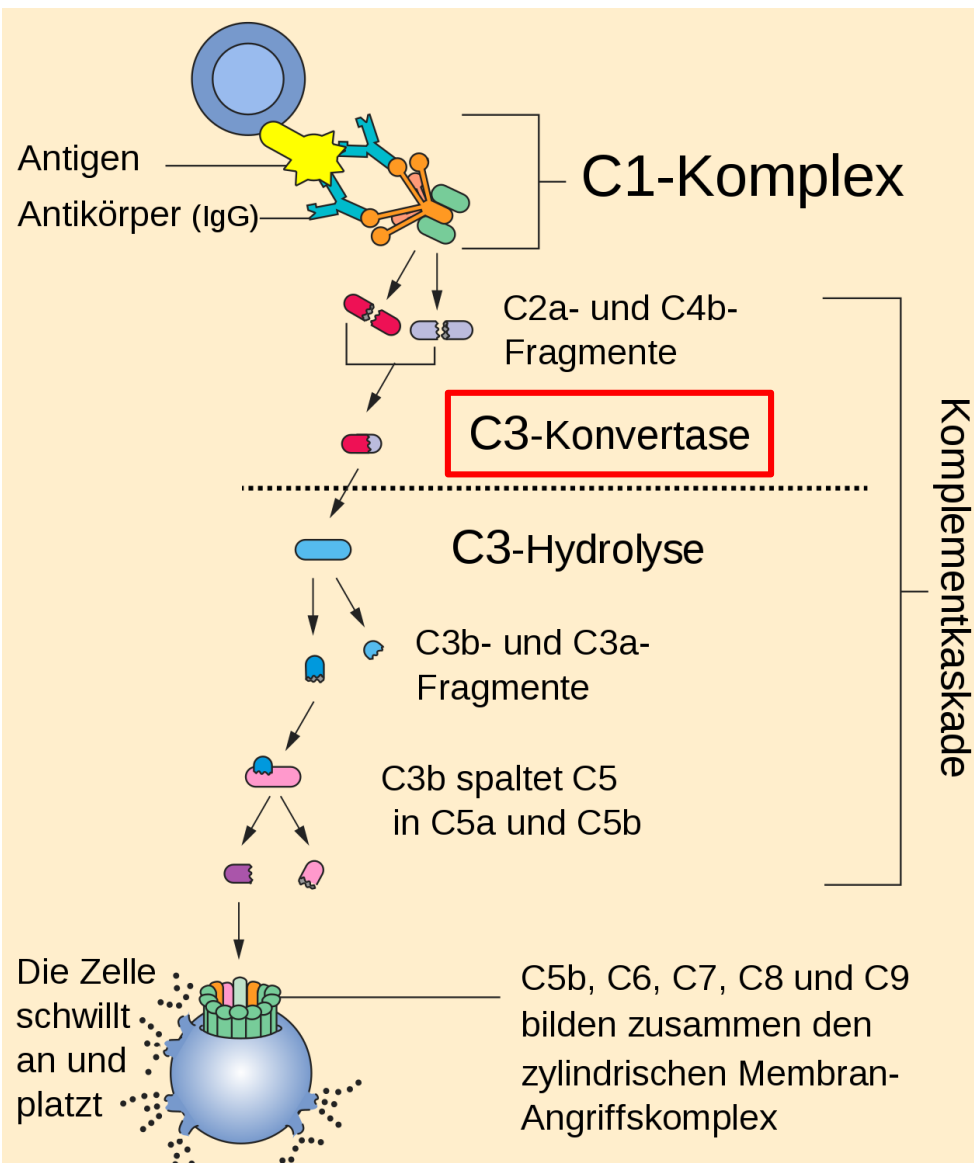
2. Lektin-Weg

3. Alternativer Weg

- Gemeinsame Endstrecke



Gemeinsame Endstrecke der Komplementkaskaden



C3 Konvertase:

- C3 Konvertase spaltet $C3 \rightarrow C3a + \text{C3b}$
- C3b spaltet $C5 \rightarrow C5a + \text{C5b}$
- **C5b** + C6-C9 bilden **MAC** (Membranangriffskomplex), Pore in der Zielmembran => Zelltod

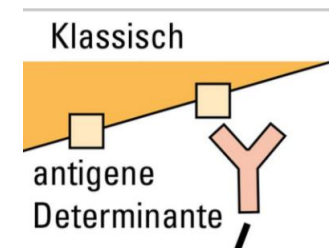
Spaltprodukte C3a, C4a, C5a werden als **Anaphylatoxine** bezeichnet, da sie Histamin- und Serotonin-Freisetzung bewirken.

Wege des Komplementsystems

1. Klassischer Weg (Antikörper-vermittelt, IgM, IgG)

Aktivierung von Protease C1; C1s spaltet C4 (C4a, C4b) und C2 (C2a, C2b)

C2a+C4b-Komplex = **C3 Konvertase** (Serinprotease) → **C3a, C3b**

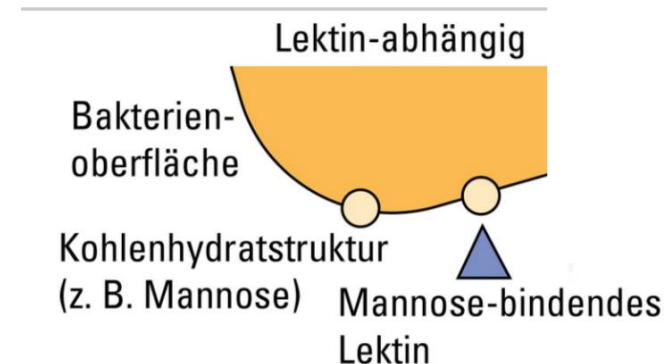


2. Lektin-Weg

Mannose-bindendes Lektin bindet an Bakterienmembran und aktiviert MASP

MASP (Protease) spaltet C4 (C4a, C4b) und C2 (C2a, C2b)

C2a+C4b-Komplex = **C3 Konvertase** → **C3a, C3b**

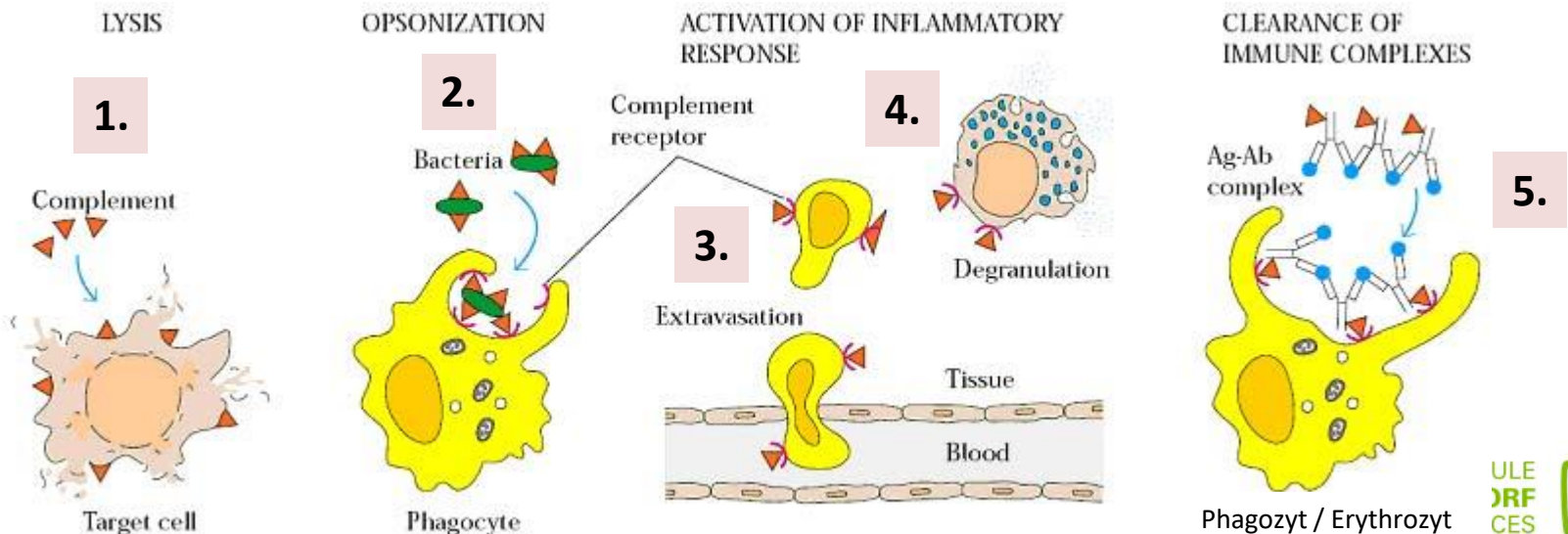


3. Alternativer Weg (spontane Aktivierung, „tick over“)

spontaner Zerfall von C3 (**C3a, C3b**)

Funktionen des Komplementsystems

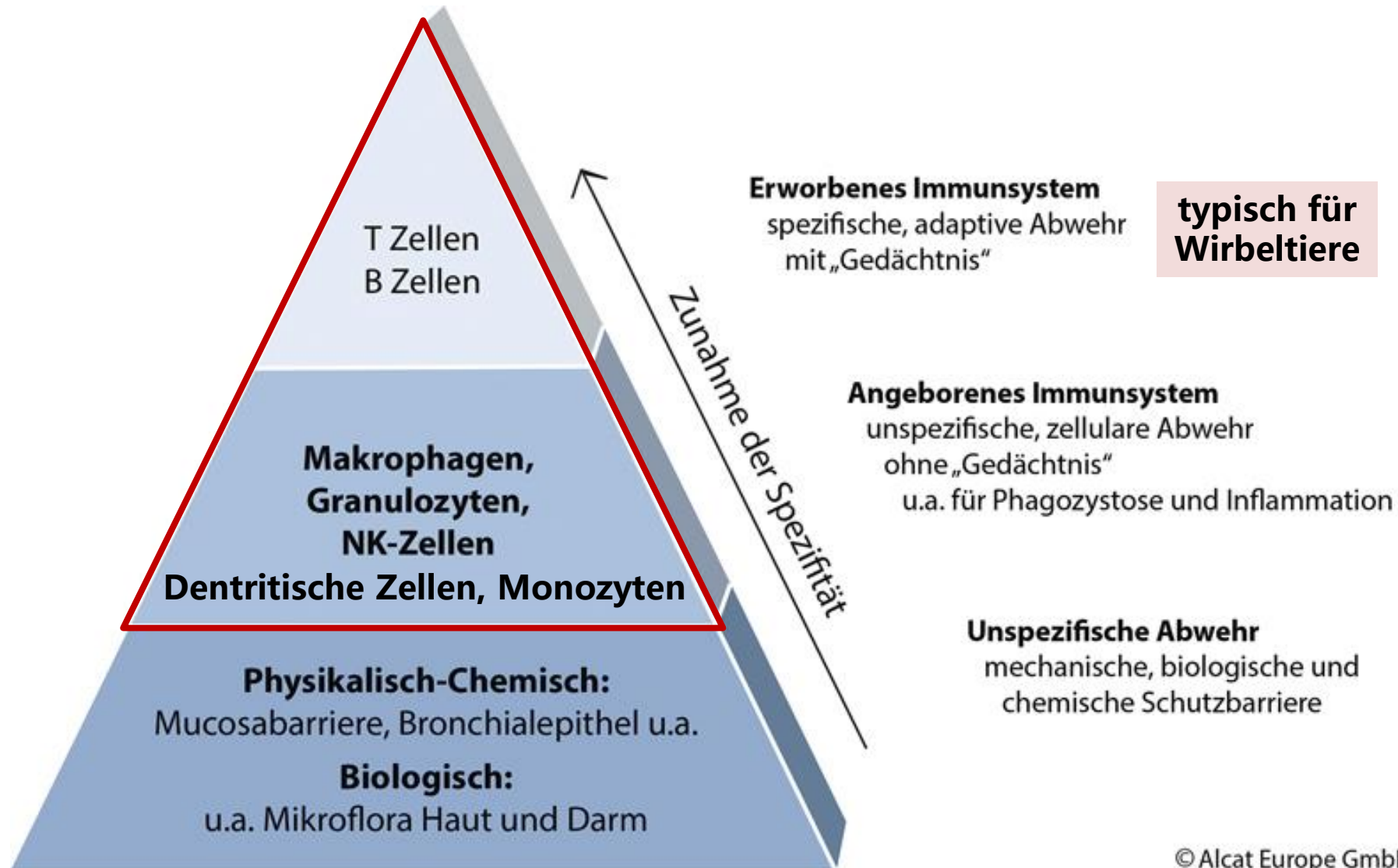
1. **Auflösung** (Lyse) der Pathogene durch Poren in deren Zellmembran
2. **Markierung** von Erregern (**Opsonisierung**), damit Makrophagen die Erreger als fremdartige Zellen erkennen und endozytieren (C3b, C4b).
3. **Chemotaxis** (C5a, C3a) Rekrutierung von anderen Immunzellen
4. **Entzündungen** (C5a, C3a): Aktivierung anderer Immunzellen
5. **Entsorgung von Immunkomplexen** durch Phagozytose oder Kopplung an Erythrozyten und Abtransport in die Milz (C3b, C4b).



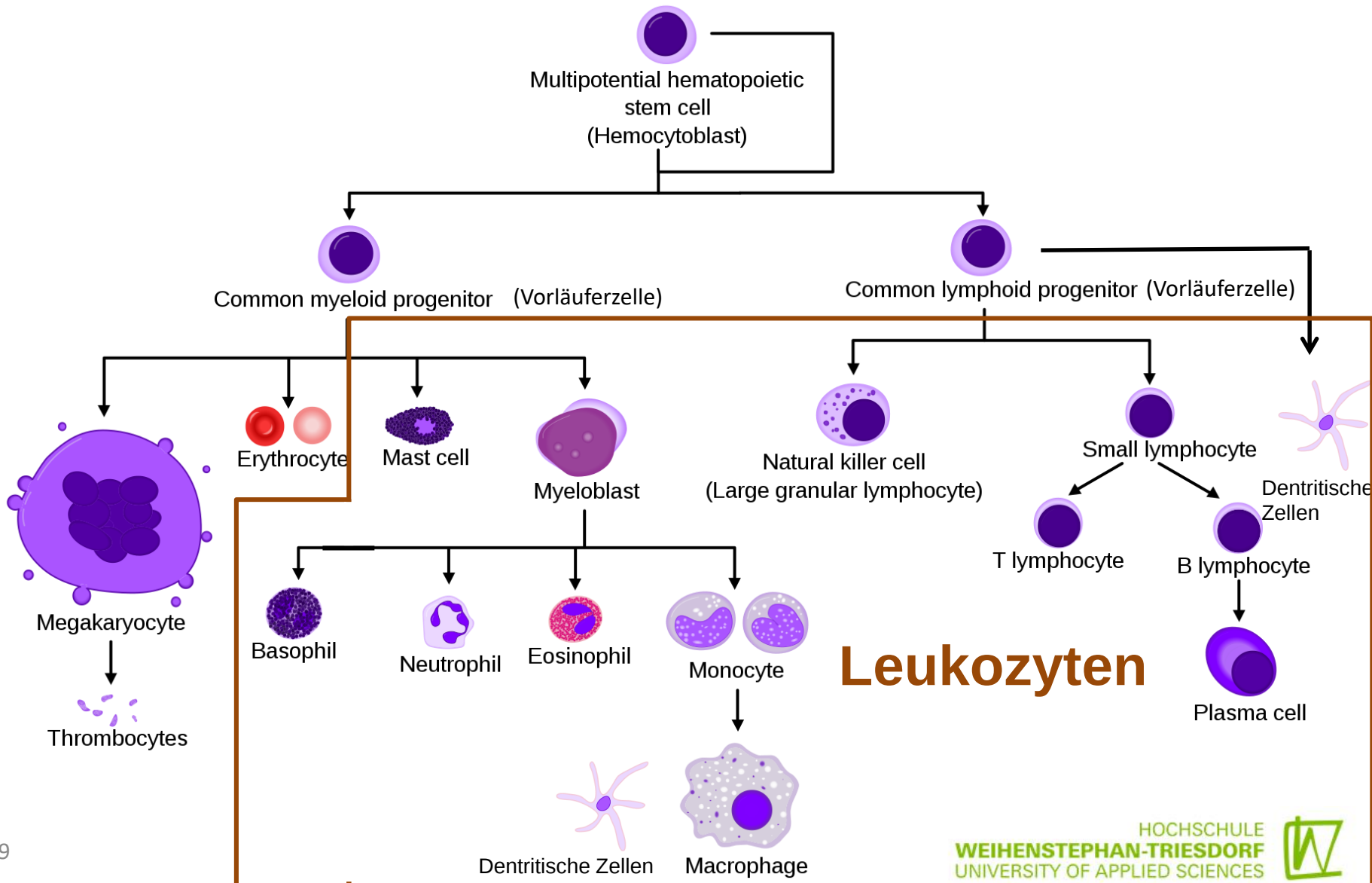
Opsonisierung/Opsonierung („Schmackhaftmachen“)

- **Opsonine:** Moleküle, welche an Oberflächen von Pathogenen binden und durch spezialisierte Rezeptoren von Phagozyten erkannt werden.
- **Beispiele:**
 - Komplementfragmente (z.B. C3b)
 - Akute-Phase-Proteine
 - Antikörper (IgG)

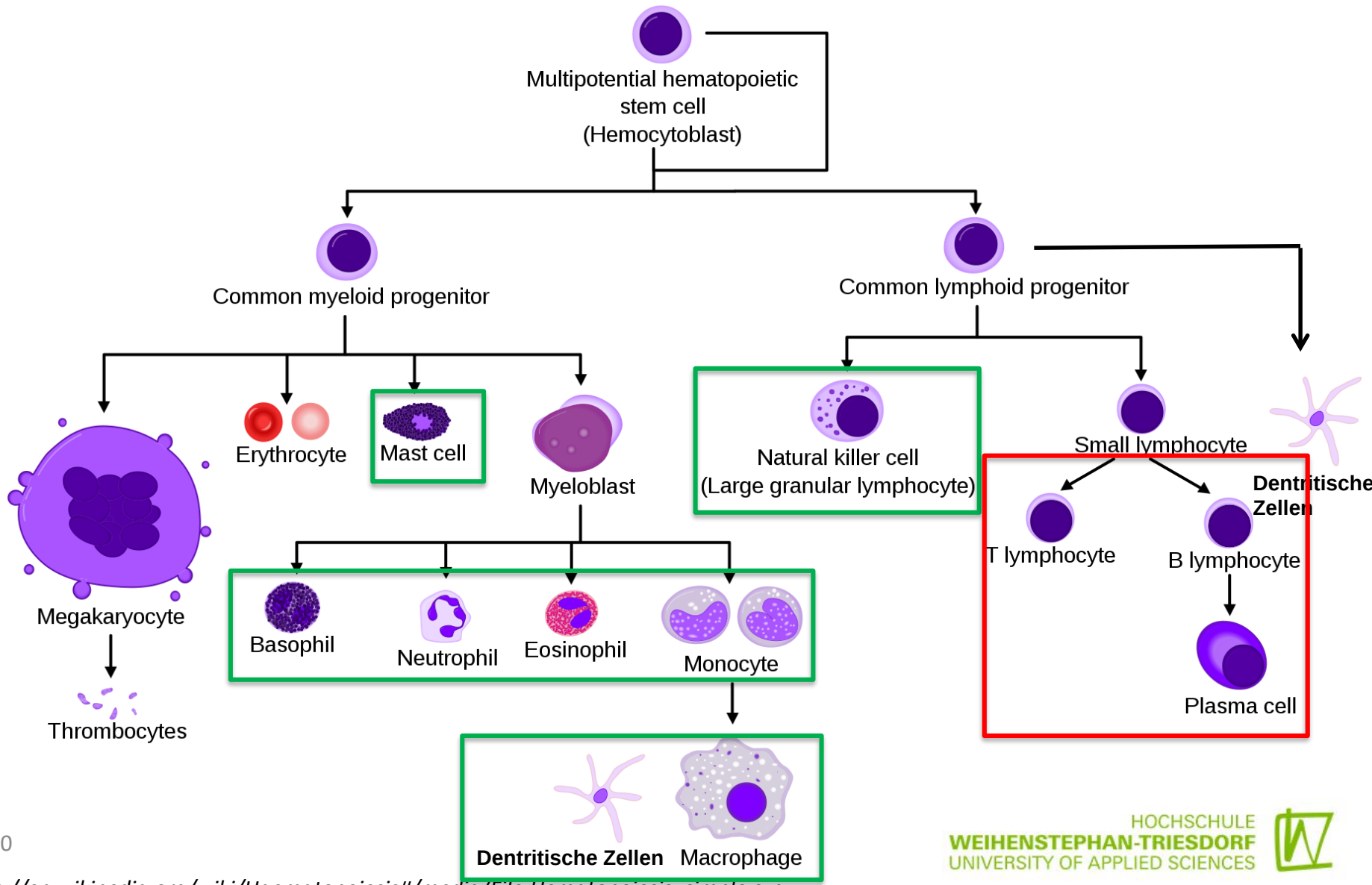
Abwehrmechanismen des Körpers



Hämatopoese (Blutbildung)



Hämatopoese (Blutbildung)



Komponenten der Immunabwehr

unspezifische Abwehr:

(angeboren, sofort einsatzbereit)

zellulär

humoral

- Granulozyten
- Mastzellen
- Monozyten (APC)
- Makrophagen (APC)
- Dendritische Zellen (APC)
- Natürliche Killerzellen
- Komplementsystem
- Zytokine

spezifische Abwehr:

(erworben, verzögert wirksam)

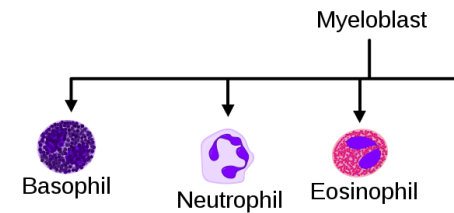
zellulär

humoral

- T-Lymphozyten
 - T-Helferzellen
 - T-Gedächtniszellen
 - Cytotoxische T-Zellen
- B-Lymphozyten (APC)
 - Plasmazellen
 - B-Gedächtniszellen
- Antikörper (von Plasmazellen sekretiert)

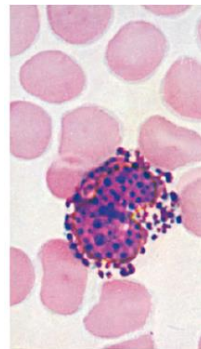
Zelluläre Komponenten der **angeborenen Immunität**

Granulozyten des Menschen

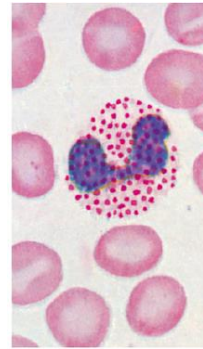


Mikroskopische Unterscheidung aufgrund **polymorpher Zellkerne** und starker **Granulierung** des Cytoplasmas.

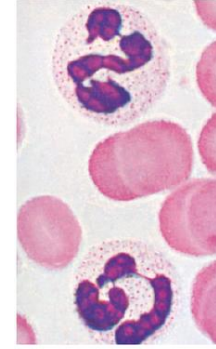
Pappenheim-Färbung



basophiler
Granulozyt



eosinophiler
Granulozyt



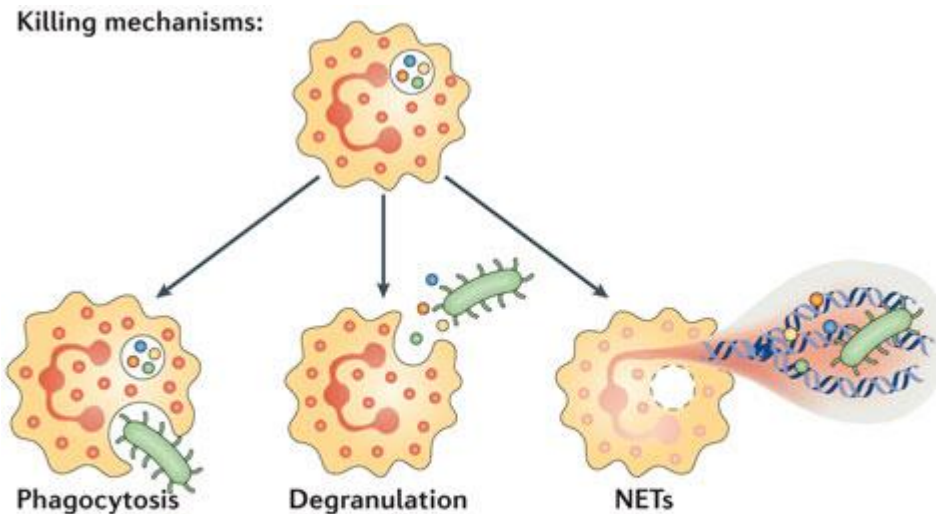
segmentkerniger
neutrophiler
Granulozyt

	basophiler Granulozyt	eosinophiler Granulozyt	neutrophiler Granulozyt
Bildung	im Knochenmark		
Lebensdauer	1-2 Wochen	1-3 Wochen	1-3 Tage
Gesamtanteil an Leukozyten im Blut	1 %	5 %	50 %

Funktionen von Granulozyten

Funktionen:

- **Phagozytose** von Pathogenen (z.B. **Neutrophile**)
- **Parasitenabwehr** durch Granulafreisetzung (z.B. **Eosinophile**)
- **Immunregulatoren** (z.B. **Basophile**: Sekretion von Heparin, Histamin, Serotonin)
- NET (*neutrophil extracellular traps*): Freisetzung von DNA-Elementen mit Histonen, Proteinen, Enzymen zur Immobilisierung von Pathogenen bzw. Erleichterung der Phagozytose



Erkennungsmechanismen der Phagozyten

1. **PRR** (*pattern recognition receptor*) auf den Phagozyten erkennen pathogene Strukturen (**PAMP**, *pathogen-associated molecular pattern*) von best. Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Nukleinsäuren.

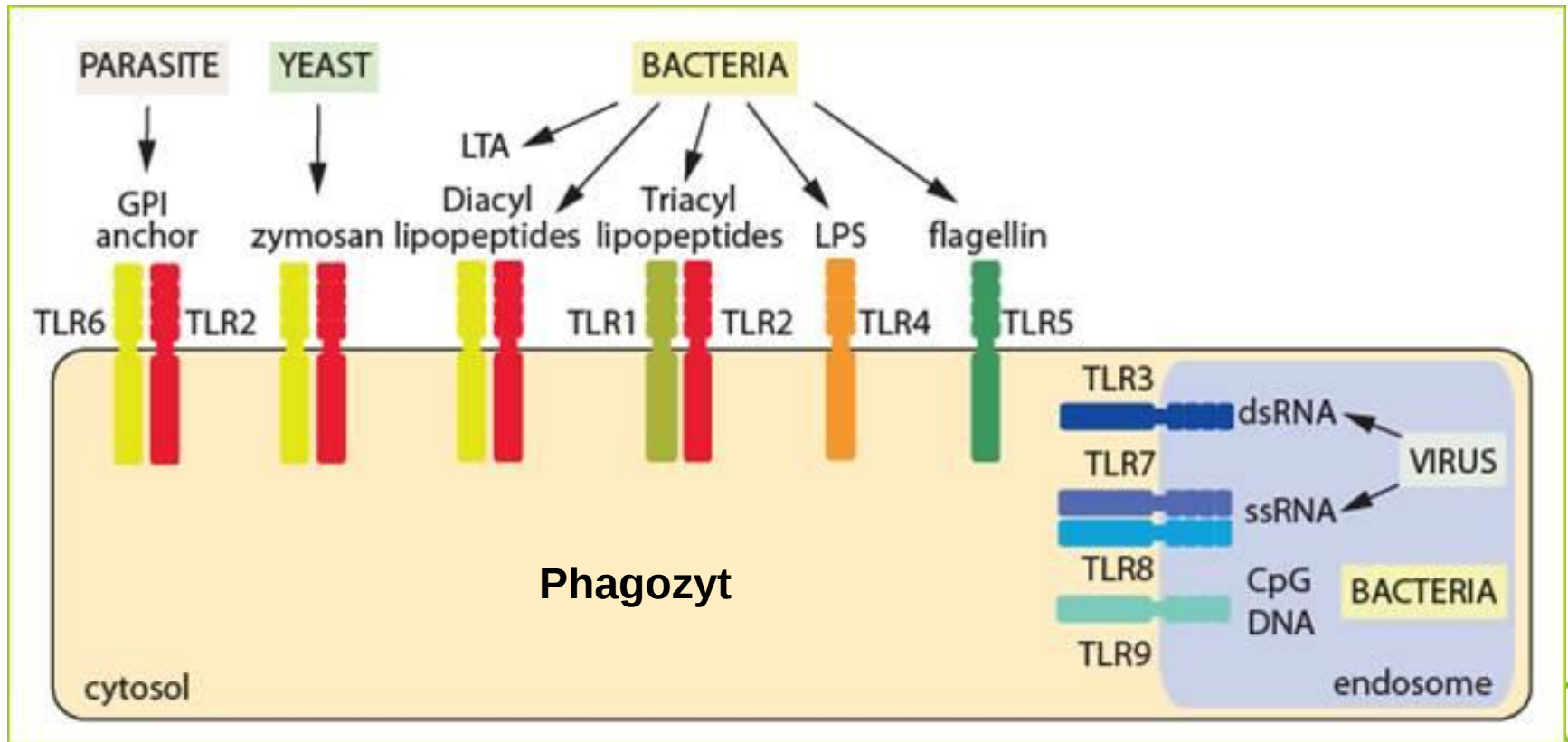
PRR kommen auf der Plasmamembranen oder intrazellulären Komponenten vor oder sind löslich.

Beispiele:

- **C-Typ Lektin-Rezeptoren** (Glykorezeptoren)
 - erkennen charakteristische Zuckerstrukturen aus Mannose auf der Oberfläche von Pathogenen → Endozytose
- **Scavenger-Rezeptoren**
 - erkennen Lipide/Lipoproteine; z.B. apoptotische Zellen durch Bindung an Phosphatidylserin („eat me“-Signal), membrangebunden
→ Endozytose

Toll-like Rezeptoren

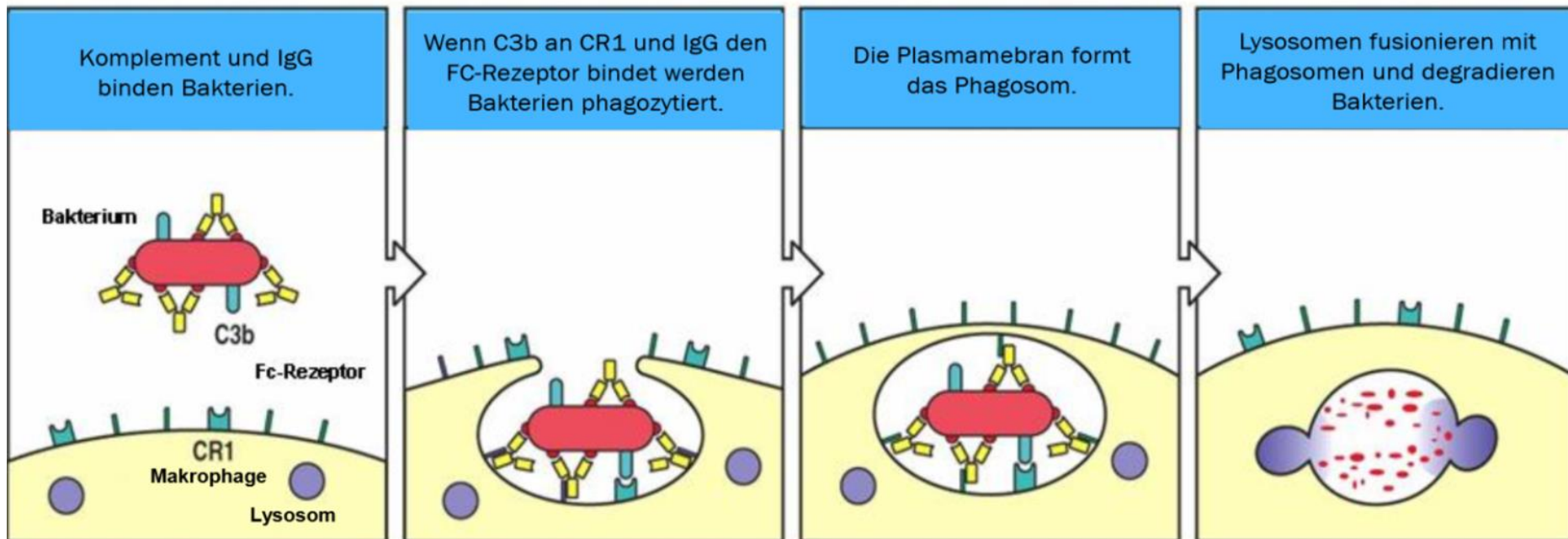
- Unterteilung in 11 Familienmitglieder
- Befinden sich auf der Zelloberfläche oder auf intrazellulären Organellen
- Erkennen: Bakterielle Lipide, Proteine, DNA, virale RNA/DNA



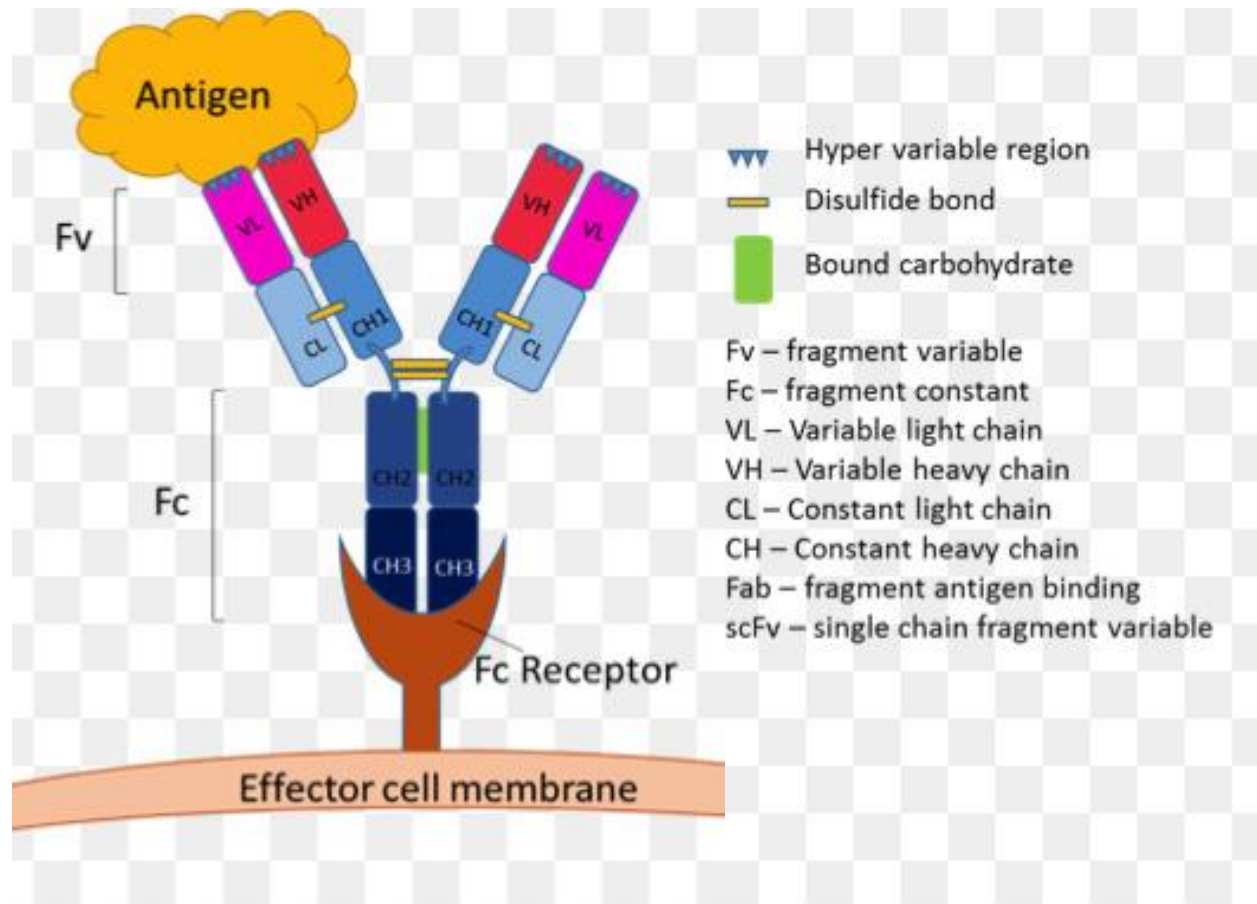
Erkennungsmechanismen der Phagozyten

2. **Komplementrezeptoren** (CR1, CR3, CR4) auf Phagozyten: **Opsonisierung** der Pathogene durch **Komplementspaltprodukte** (C3b, C4b)
3. **Fc-Rezeptoren** auf Phagozyten: **Opsonisierung** durch an Partikel gebundene **Antikörper** (→ ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis)

Rezeptoren für Immunglobuline und Komplementfaktoren fördern die Phagozytose

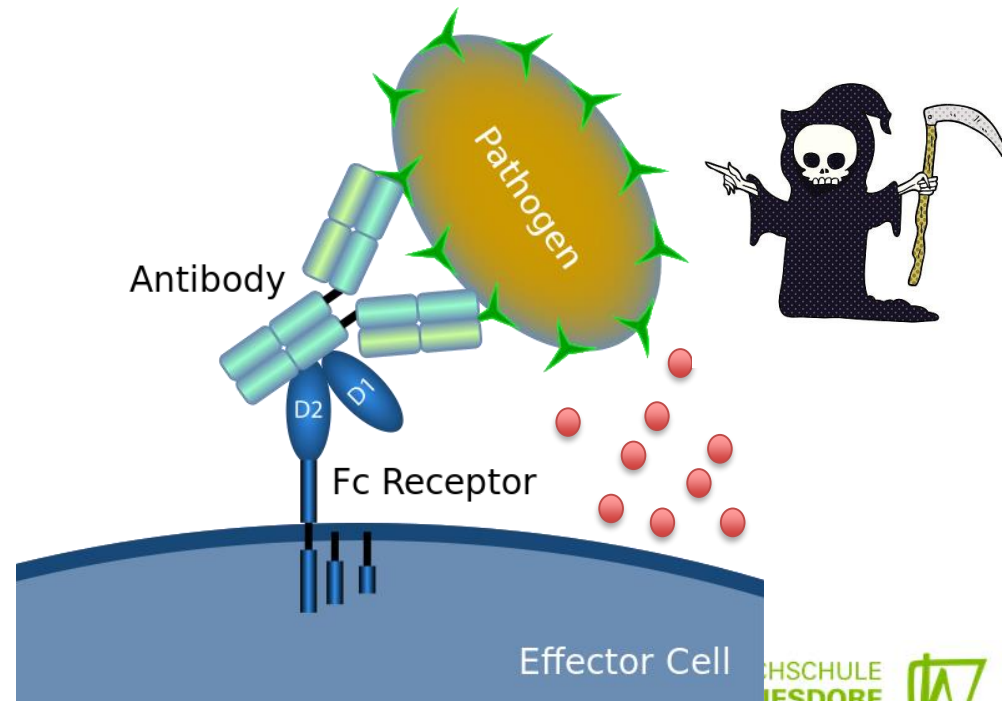


Antikörper-Struktur



ADCC (*antibody-dependent-cell-mediated cytotoxicity*)

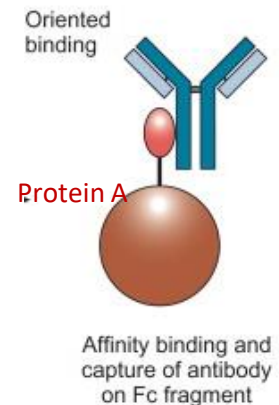
1. Antikörperbeladene Zielzelle wird durch Effektorzelle (z.B. Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zelle, NK-Zelle) erkannt.
Bindung erfolgt über **Fc γ -Rezeptoren**.
2. Ausschüttung von Interferon- γ , zytotoxischen Proteinen (Perforine, Granzyme)
3. Lyse der Zielzelle



Anti-Phagozytosefaktoren als Virulenzfaktoren von Pathogenen (Verteidigungsstrategien)

Antiphagozytosefaktoren:

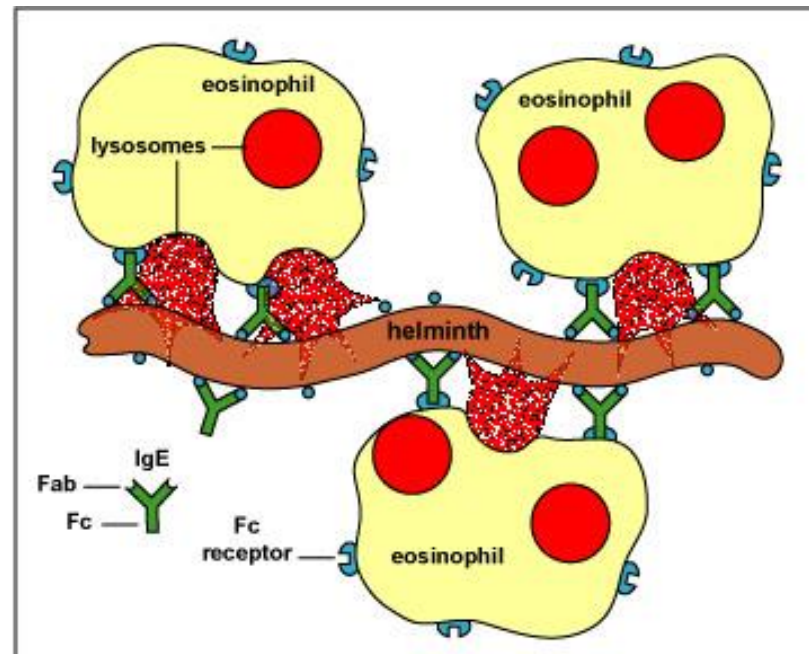
- **Kapsel**ausbildung
=> keine Lyse durch Komplementfaktoren
=> erschwerte Phagozytose da wenig Opsionierung
- Bildung von **Leukozidin**
=> porenbildendes Toxin, das Makrophagen, Granulozyten zerstört
- **Protein A** oder **Protein G** auf der bakteriellen Zellwand neutralisiert Antikörper über Bindung an deren Fc-Teil
=> erschwerte Phagozytose da wenig Opsionierung
- Produktion von **Katalase** zum Schutz vor H_2O_2 in den Phagolysosomen
=> Erreger verbleibt in Granulozyten und wird mit diesen durch den Körper transportiert



Infektionen mit Erregern, die größer als Leukozyten sind.

Protektive Immunantwort durch Eosinophile:

- Pathogene sind mit Antikörpern (meist IgE) besetzt (→ Opsionierung)
Antikörper-Rezeptoren binden Leukozyten an Pathogen (→ ADCC)
- Degranulierung (Exocytose von basischem Inhalt (*Major basic protein* (MBO)), Peroxidase) → Kollateralschäden an Körperzellen möglich



Monozyten/Makrophagen

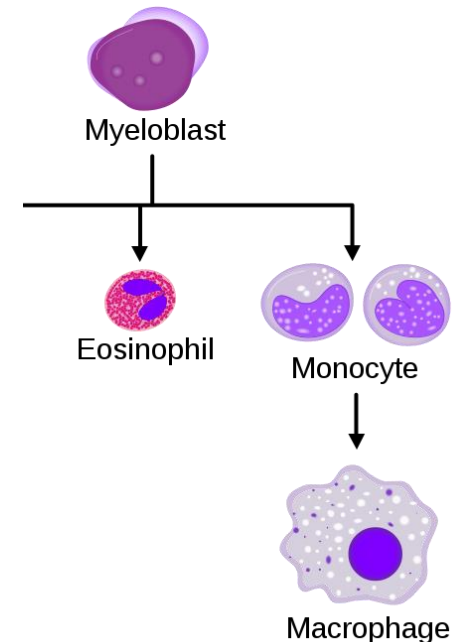
Wenn **Monozyten** aus dem Blut in das Gewebe wandern, werden sie zu **Makrophagen**.

Beispiele für Gewebsmakrophagen:

- Gehirn: Mikroglia
- Leber: Kuffer'sche Sternzelle
- Lunge: Alveolarmakrophagen

Funktionen der Makrophagen:

- **Fresszellen** (viele Lysosomen)
- Produktion von Cytokinen und pro- und anti-inflammatorischer Faktoren (TNF, IL-2) => Rekrutierung weiterer Immunzellen
- Antigenpräsentierende Zellen => Aktivierung von anderen Immunzellen (T-Zellen)
aber weniger effizient als dendritische Zellen



Dendritische Zelle

- Entwickeln sich aus Monozyten oder Vorläufern der B- und T-Zellen
=> funktionelle Gemeinsamkeit
- In Geweben mit Kontakt zur „Außenwelt“ vorhanden.



Beispiele:

- Haut: Langerhans-Zelle

Funktionen:

- Aufnahme von Fremdmolekülen und **Antigenpräsentation** zur Aktivierung anderer Immunzellen (T-Zellen, B-Zellen)

Dabei wandern die dendritischen Zellen aus der Peripherie in die Lymphknoten.

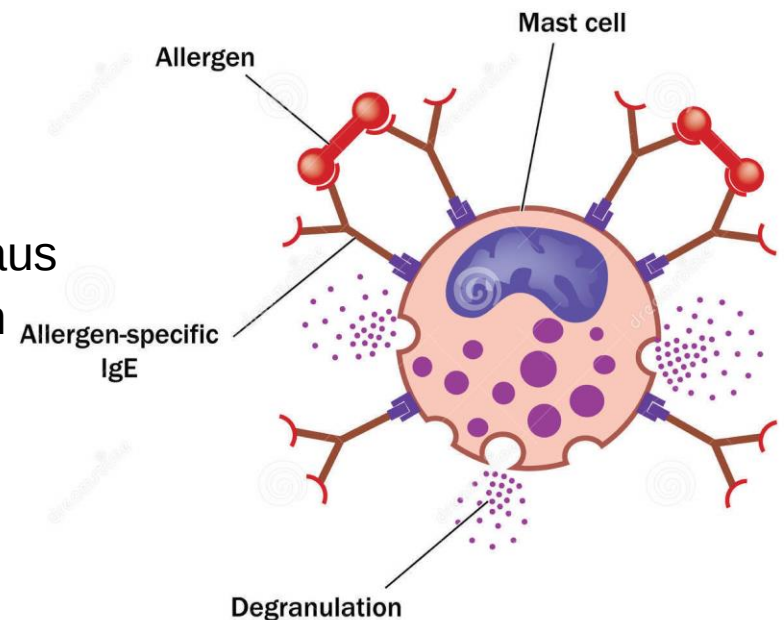
Mastzellen

Im Zytoplasma der Mastzellen finden sich auffällig viele Granula, die reich an den Gewebshormonen **Histamin** (verursacht Gefäßerweiterung, Chemotaxis) und **Heparin** (hemmt die Blutgerinnung) sind.

Funktionen:

- Wundheilung
- Abwehr von Pathogenen

Die übermäßige Freisetzung von Histamin aus Mastzellen spielt eine große Rolle bei vielen **Allergien.**



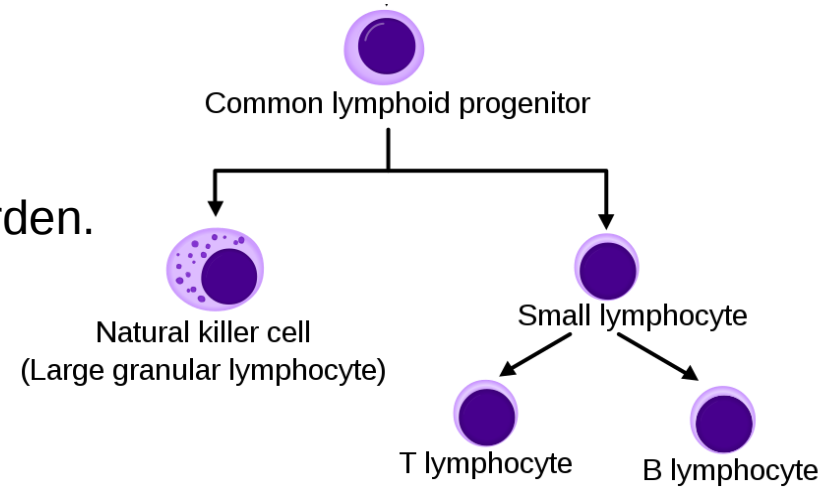
NK-Zellen (natürliche Killerzellen)

Da NK-Zellen körpereigene Zellen zerstören, muss die Aktivität der Zellen gut reguliert werden.

Funktionen:

- Bekämpfung intrazellulärer Parasiten (Viren) & Tumorzellen durch Auslösen von Apoptose
- Regulation der Immunantwort durch Cytokinproduktion

Mechanismus: Freisetzung des cytotoxischen Inhalts der NK-Zell-Granula (Perforin, Granzyme (Serinprotease), FAS-Ligand, TRAIL) zerstört die Zellmembran der Zielzelle

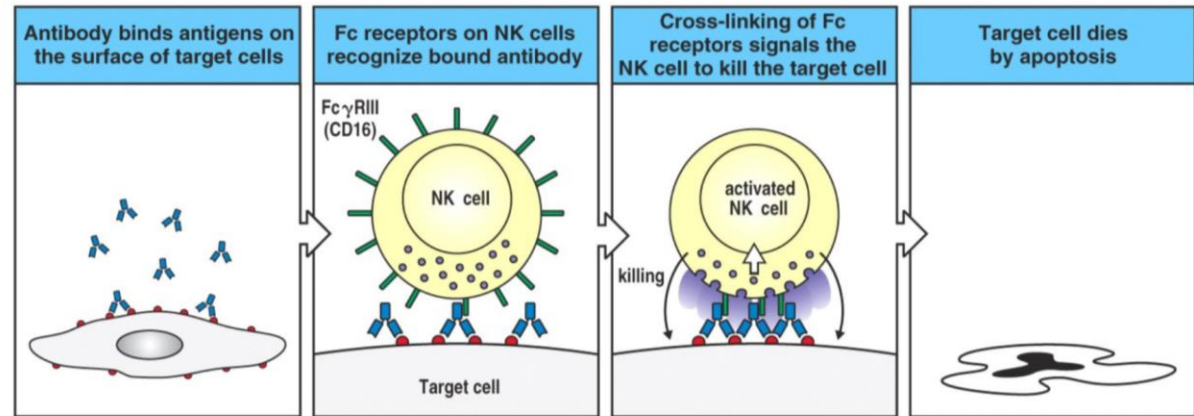


NK-Zellen Aktivierungsmechanismus

Aktivierung:

1. **ADCC**

Tragen $Fc\gamma$ -Rezeptoren
(binden IgG)



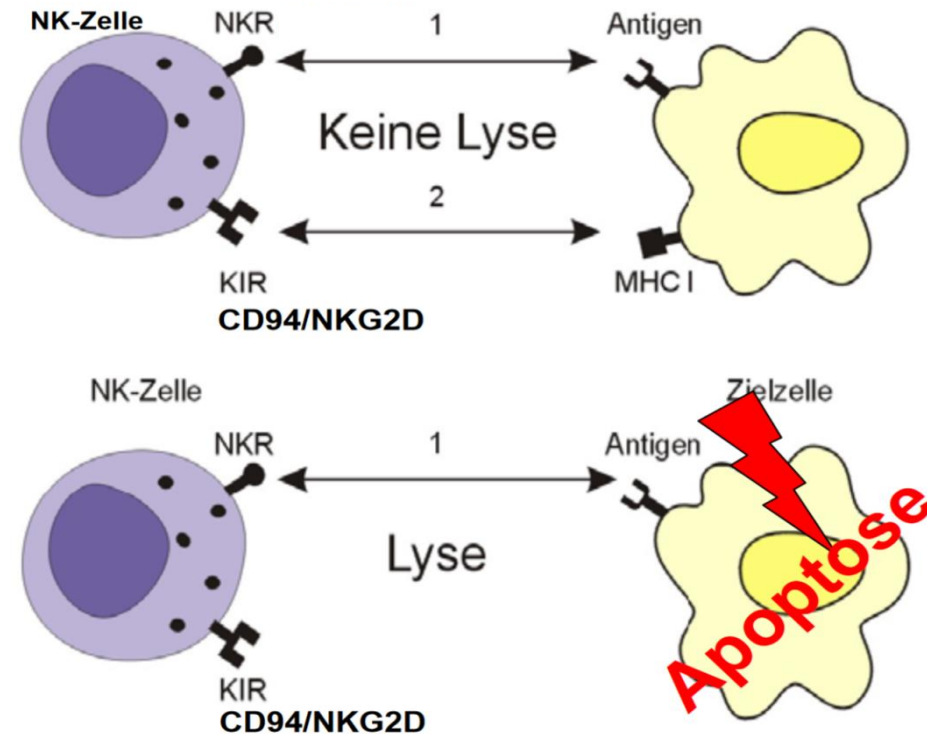
2. Balance der Signale über **aktivierende** und **reprimierende Rezeptoren** entscheidet über NK-Zell-Aktivität
→ Zwei Rezeptor-Modell

NK-Zellen Aktivierungsmechanismus

Zwei-Rezeptor-Modell:

Ziel: keine Zerstörung von gesunden Zellen

- NKR = NK-Zell-Rezeptoren
(z.B. KLR, Killer cell lectin-like receptor)
=> aktivierendes Signal
- KIR = Killer cell Ig-like receptor
- erkennt MHC I
=> inhibitorisches Signal



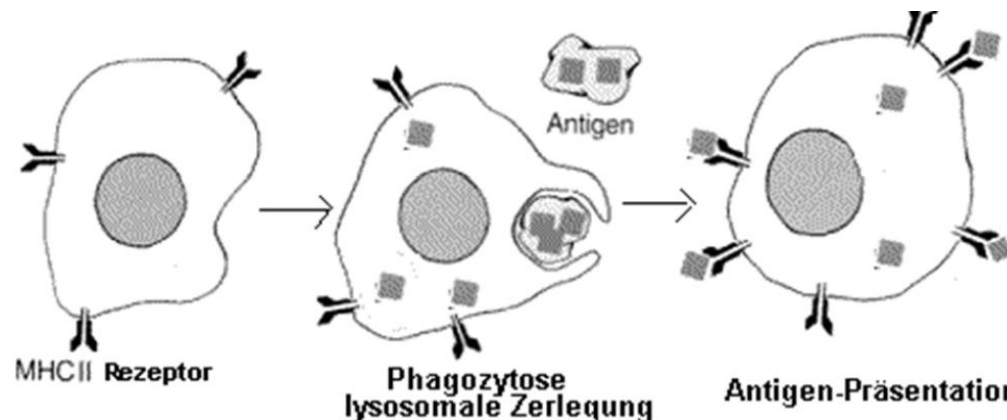
Viren, Tumorzellen regulieren oft MHC-I-Expression runter (*missing self*)
=> befallene Zellen anfälliger für NK-Zellen

Antigen-präsentierende Zellen des Immunsystems

Antigen-präsentierende Zellen (APC) phagozytieren und präsentieren Peptide des Antigens.

Phagozyten des Immunsystems:

- Granulozyten
 - Mastzellen
 - Dendritische Zellen (MHC-II)
 - Monozyten und Makrophagen (MHC-II)
 - B-Zellen (MHC-II)
- „professionelle“ Antigen-präsentierende Zellen (APC)



Haupthistokompatibilitätskomplex

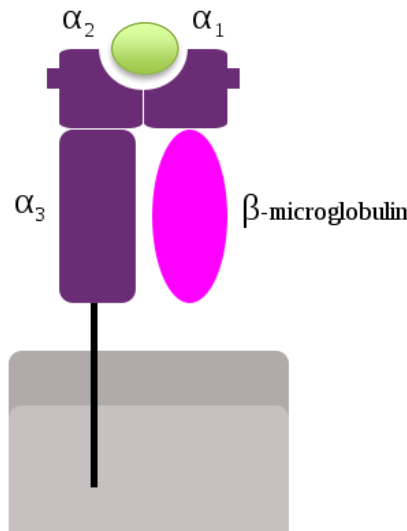
(MHC, *major histocompatibility complex*)

- MHC codiert zwei Arten von antigenpräsentierenden Glykoproteinen, die beide zur Immunglobulinsuperfamilie gehören:
MHC-Moleküle der Klassen I und II.
- Beim Menschen werden die MHC-Proteine als **HLA** (Humanes Leukocytenantigen) bezeichnet.
- MHC-Moleküle präsentieren nur Peptidfragmente , keine ganzen Proteine.
- MHC-Moleküle sind die Basis für die Antigenpräsentation und für die Unterscheidung von “Selbst” und “Nicht-Selbst”.**

MHC-I

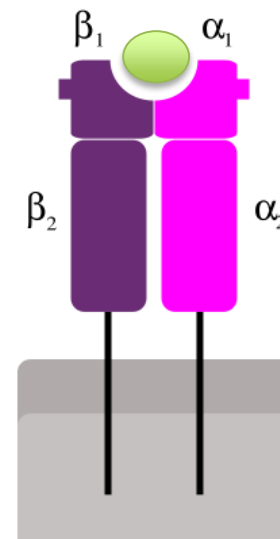
=> **alle Zellen**

(β_2 -Mikroglobulin = lösliche Untereinheit des MHC-I Komplexes, stabilisiert MHC-I)

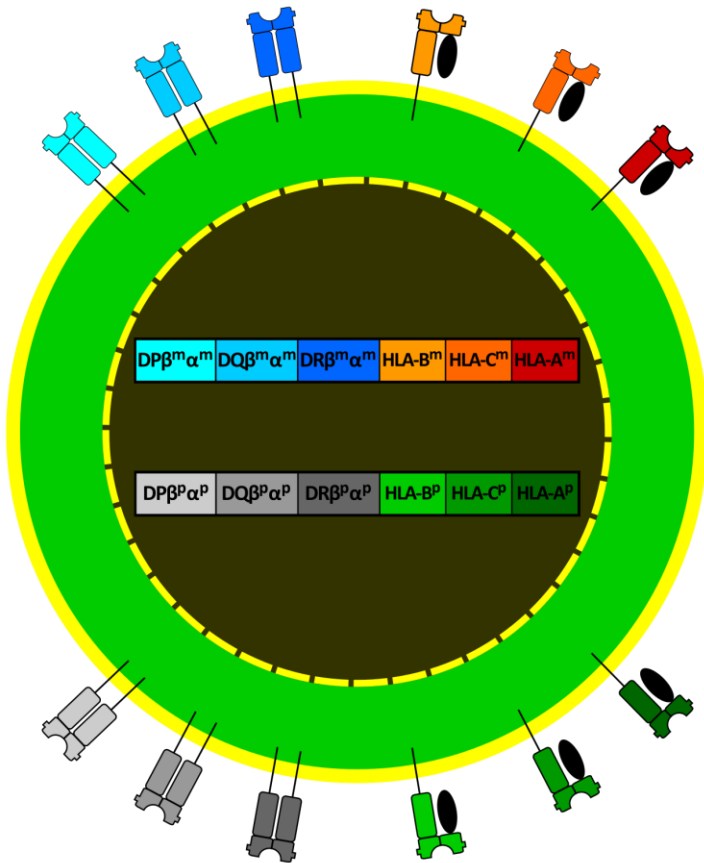


MHC-II

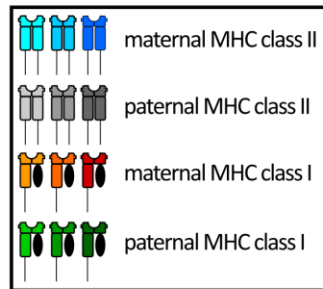
=> **professionelle APC**



MHC/HLA-Gen-Expression



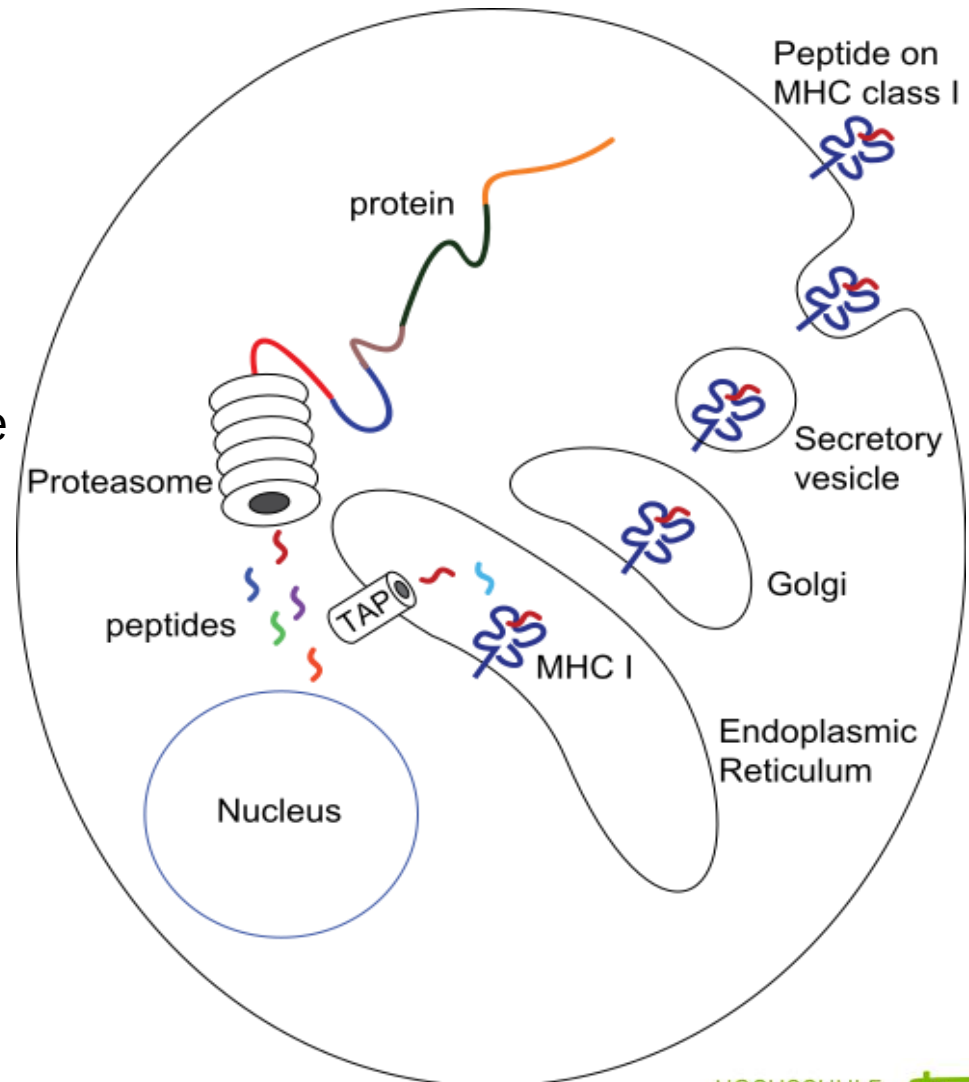
- genetischer Polymorphismus: verschiedene mögliche Allelvarianten (>100) für jedes MHC-Gen
- Jeder Mensch hat 2 Allele des MHC-Genclusters mit MHC I und MHC II Regionen.
- Jede MHC-Region hat 3 MHC-I- und 3 MHC-II-Gene.
=> Durch die kodominante Expression können 6 versch. MHC-I exprimiert werden.



Antigen-Präsentation durch Phagozyten: MHC-I

Präsentation endogener Peptide:

- Proteinabbau durch **Proteasom (Antigenprozessierung)**
- **TAP-Transporter** überführen Peptide ins ER
- Peptide binden an „leere“ MHC-I Glykoproteine + β_2 -Mikroglobulin
- Beladenes **MHC-I** wird zur Zelloberfläche transportiert



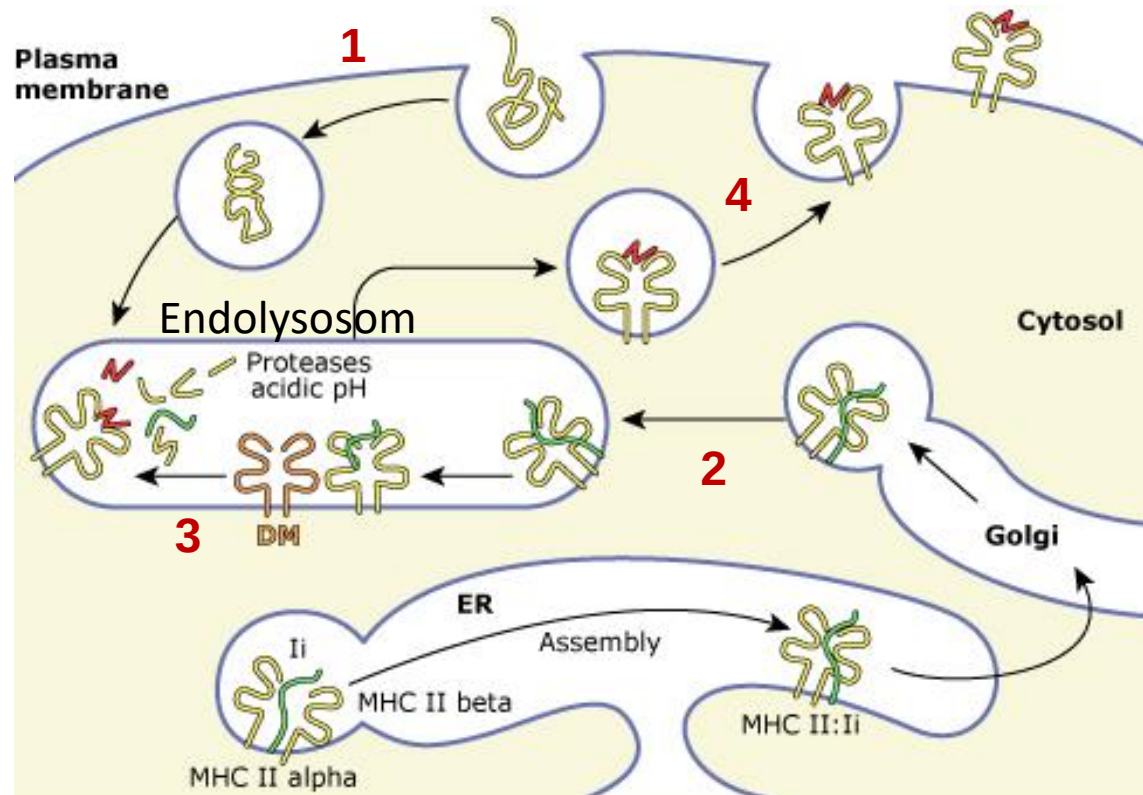
Antigen-Präsentation durch Phagozyten: MHC-II

Exogene Peptide:

1. Antigenaufnahme durch Endozytose und Fusion mit Lysosom
2. Vesikel mit MHC-II/Ii-Komplexen fusionieren mit Endolysosomen, in denen Fremdprotein abgebaut wird
3. Ii-Peptid wird abgebaut und gegen Antigenpeptid ausgetauscht
4. Beladenes **MHC-II** wird zur Zelloberfläche transportiert

„Professionelle“ APC präsentieren mit MHC-II.

Ii-Peptid = invariante Kette



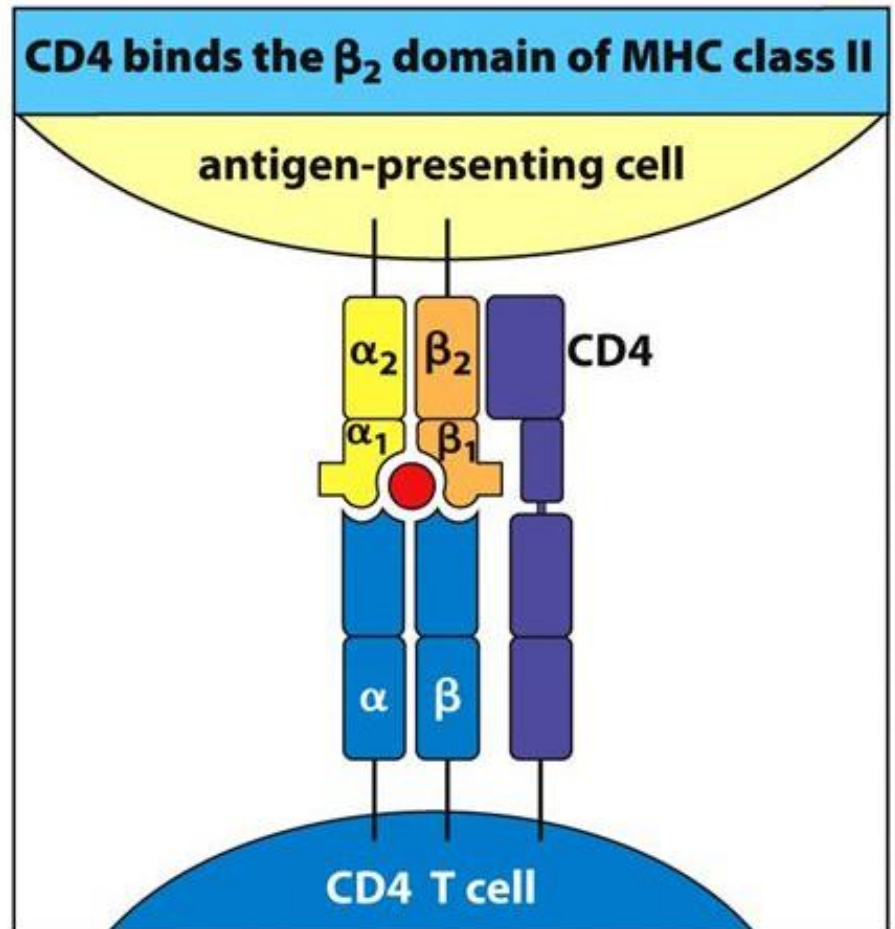
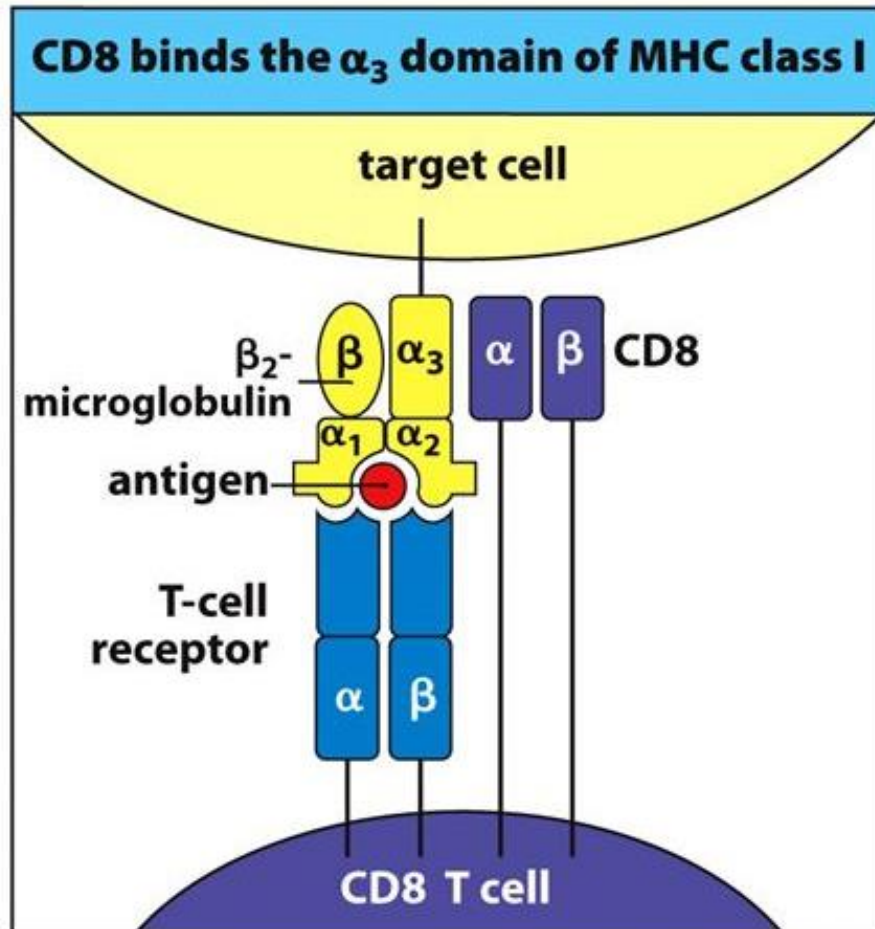


Figure 5.14 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

- T-Zell-Rezeptor: Antigenrezeptor auf T-Zellen

Zusammenfassung: MHC

	MHC I (+ β_2 M-Untereinheit)	MHC II
Präsentierte Antigene	Peptide „selbst hergestellt“, endogen	Peptide „aufgenommen“, exogen
Exprimiert auf	allen Zellen (außer Erythrozyten) exprimiert	nur auf professionellen APC präsentiert (invariante Kette verhindert Beladung außerhalb des Lysosoms)
Zielzellen	präsentiert an CD8⁺ T-Zellen (cytotoxisch)	präsentiert an CD4⁺ T-Zellen (= Helferzellen, die das adaptiven Immunsystems stimulieren)

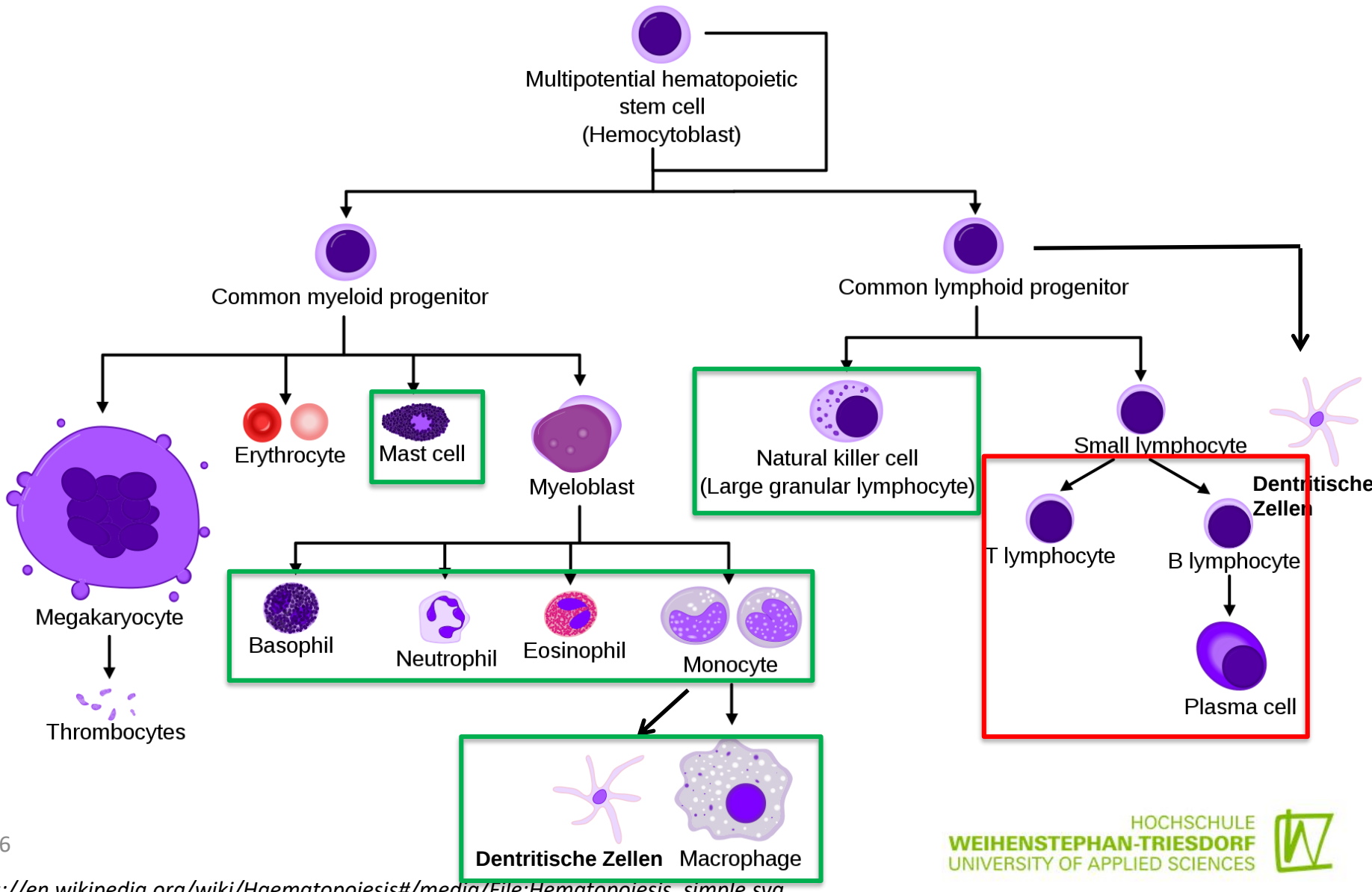
Funktion: Ko-stimulierende Oberflächenmoleküle (CD4, CD8), die als zweites Signal der T-Zelle signalisieren, dass es sich wirklich um ein fremdes/pathogenes Antigen handelt, gegen das eine Immunreaktion erforderlich ist. => MHC-Restriktion der T-Zell-Immunantwort

Zusammenfassung: Angeborene Immunität

Unspezifische / angeborene Immunität (*first line of defence*)

- früh in der Evolution entstanden (vor ca. 600 Mio. Jahren)
- antigenunspezifisch, aber unterscheidet zwischen Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten („*pattern recognition receptors*“)
- kein Gedächtnis
- sofort einsatzbereit
- Mobilisierung der erworbenen Immunantwort
- **Komponenten:**
 1. humoral:
 - **antimikrobielle Peptide**
 - **Komplementsystem** (Serumkomponenten) => Opsionierung
 - **Zytokine** (lösliche Botenstoffe): Interferone, Interleukine, Kolonie stimulierende Faktoren, Tumornekrosefaktoren, Chemokine
 2. lokale Abwehrzellen (meist Phagozyten): **Granulozyten**
Monozyten/Makrophagen, Dendritische Zellen, Mastzellen, Natürliche Killerzellen

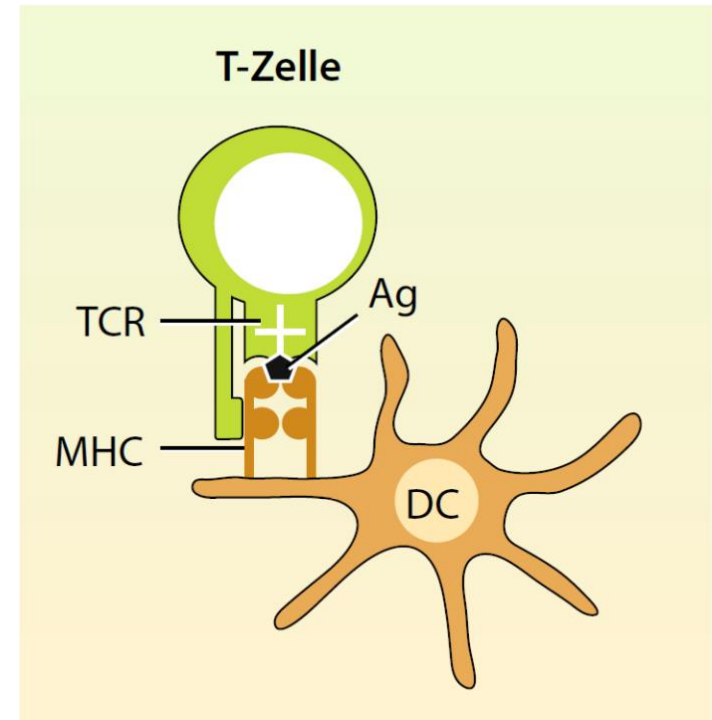
Hämatopoese (Blutbildung)



Zelluläre Komponenten der **erworbenen Immunität**

Antigenerkennung durch T-Zellen

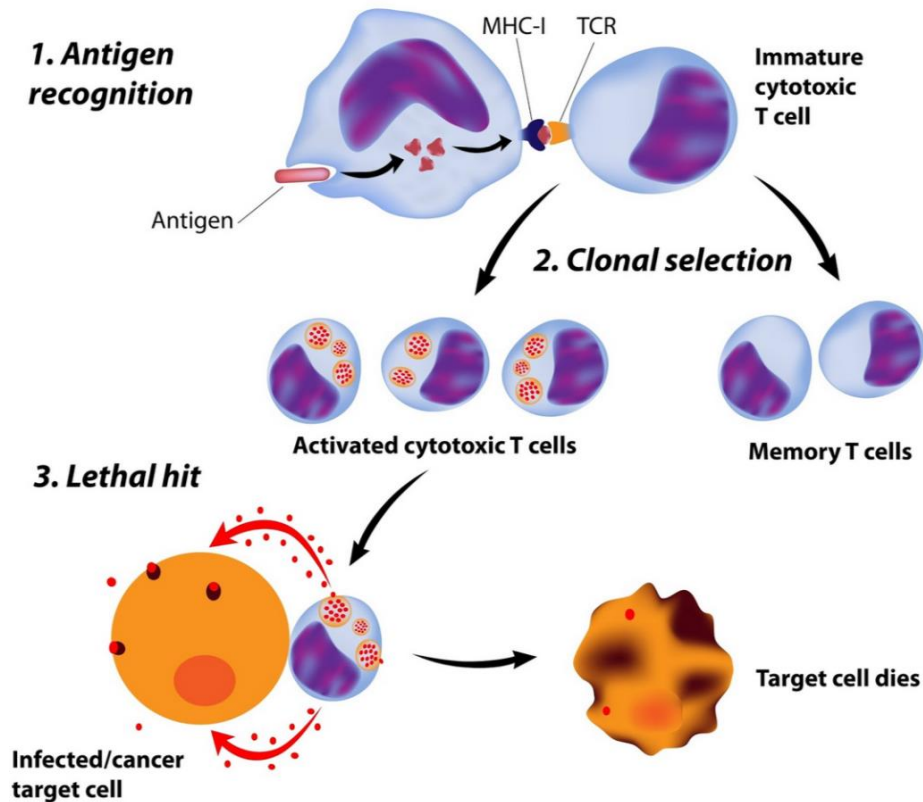
- T-Zellen können mit ihrem spezifischen T-Zell-Rezeptor (TCR) nur aufbereitetes Antigen (Ag) erkennen, das in Form von Peptidfragmenten auf körpereigenen MHC-Molekülen präsentiert wird.
- **MHC-Klasse-I-Moleküle** kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor und werden von cytotoxischen **CD8+-T-Zellen** erkannt.
- **MHC-Klasse-II-Moleküle** kommen auf Immunzellen wie dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen vor und werden von **CD4+-T-Helferzellen** erkannt.



T-Zell Aktivierung

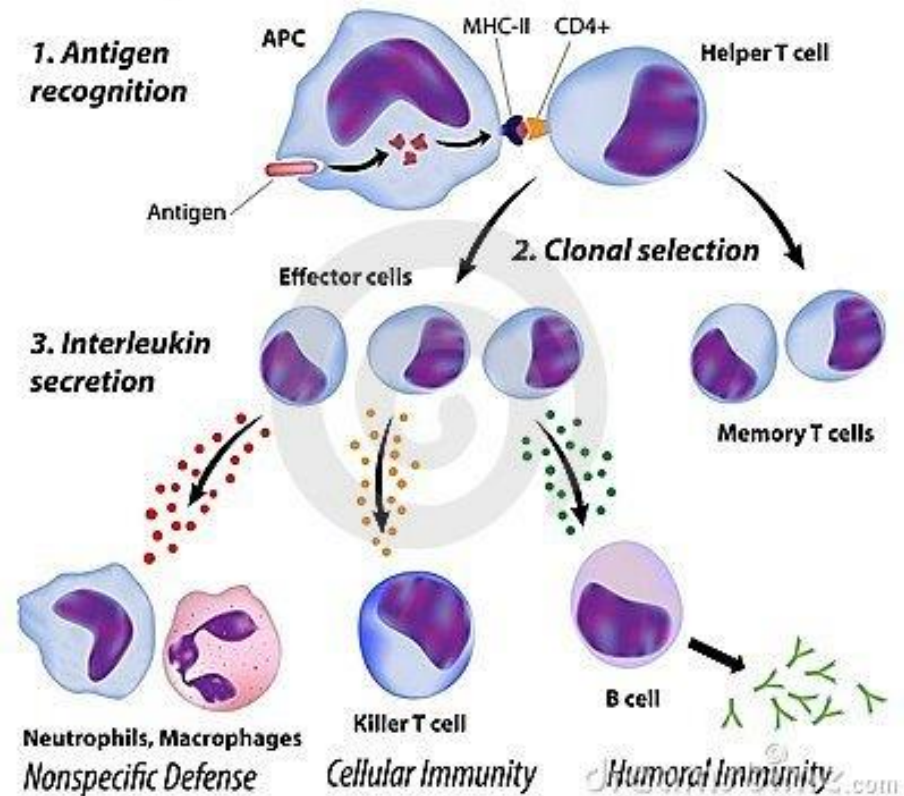
CD8+ T-Zelle

Cytotoxic T cell Activation and Action



CD4+ T-Zelle

Helper T cell Activation and Action

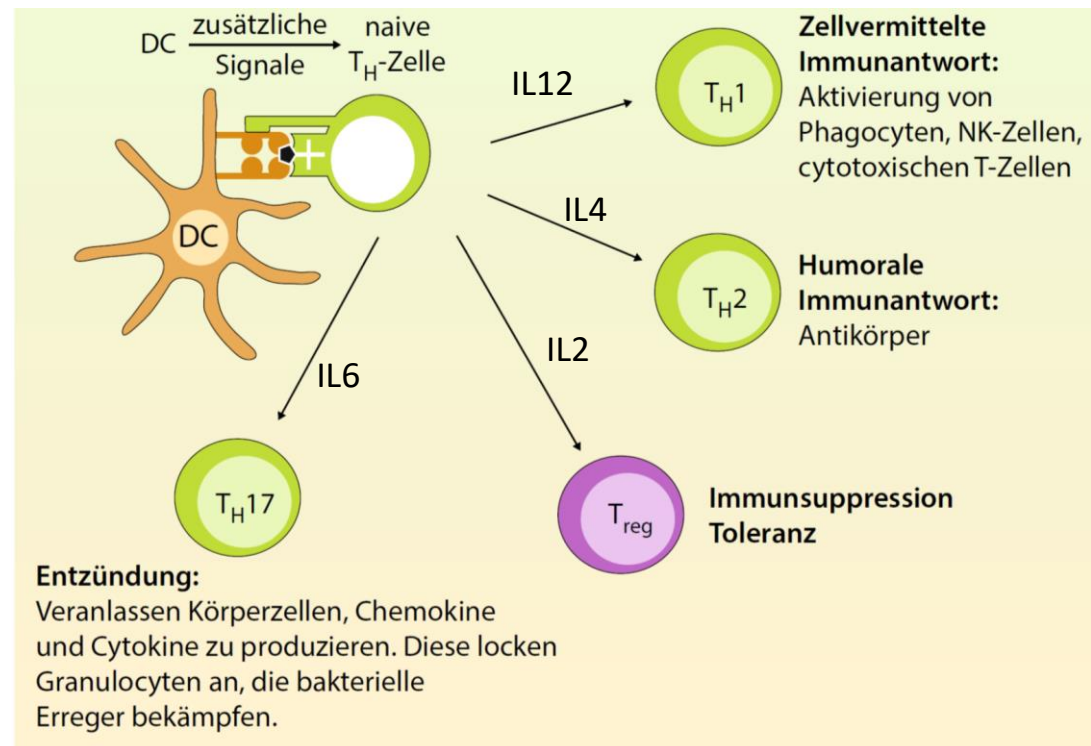


Klonale Differenzierung von naiven T-Helferzellen in verschiedene Effektorzellen

Faktoren für die Aktivierung der Proliferation und Differenzierung naiver T-Zellen:

1. **Antigenpräsentation** durch die dendritische Zelle (TCR-MHC-II-Interaktion)
2. Interaktion **costimulierender Moleküle** auf T-Zelle und dendritischen Zellmembranen (z.B. CD80/DZ - CD28/T-Zelle Interaktion)
3. **Cytokin**-Expression (z.B. IL2, IL6)

Ähnliches Prinzip bei
cytotoxischen T-Zellen



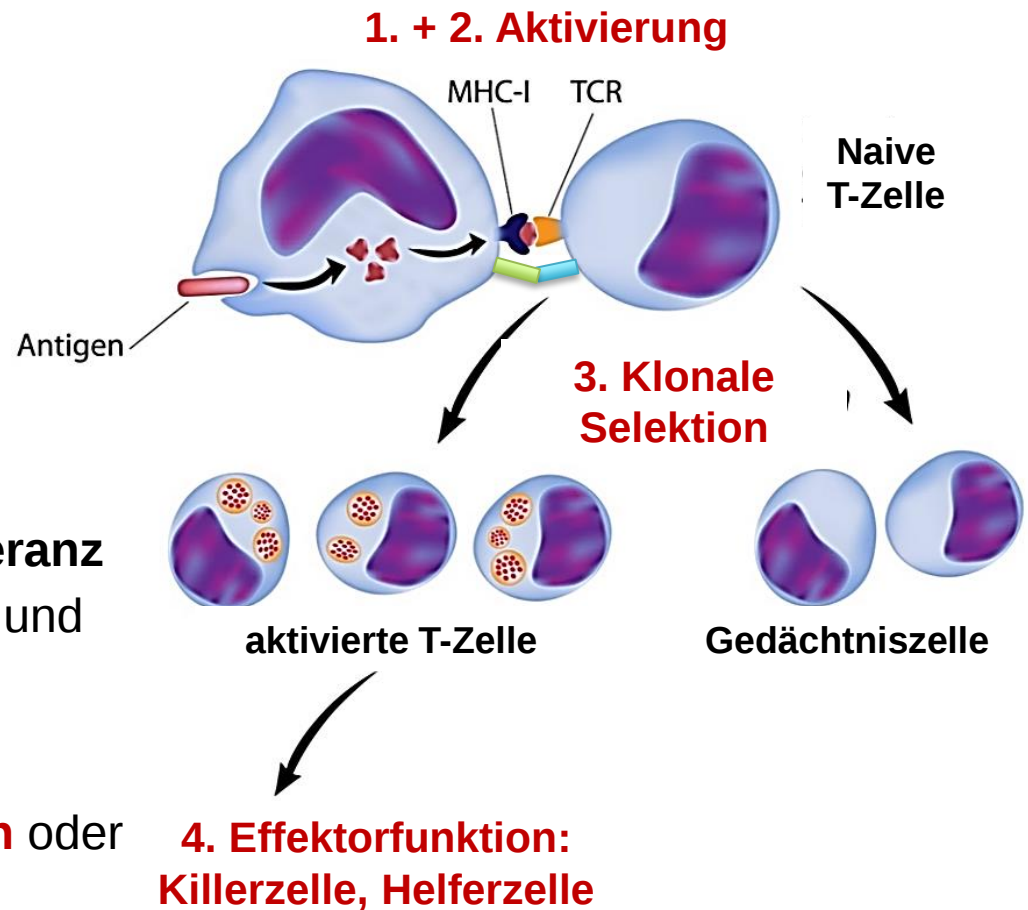
Regulatorische T-Zellen

Funktionen:

- **Überschießende immunologische Reaktionen bremsen**
- **Abschalten** der Immunreaktion, wenn Erreger eliminiert
- Aufrechterhaltung der **Selbsttoleranz**
- Unterdrückung von **Allergien** durch Erhöhen der Reaktionsschwelle gegen Antigene ohne Gefahrensignal

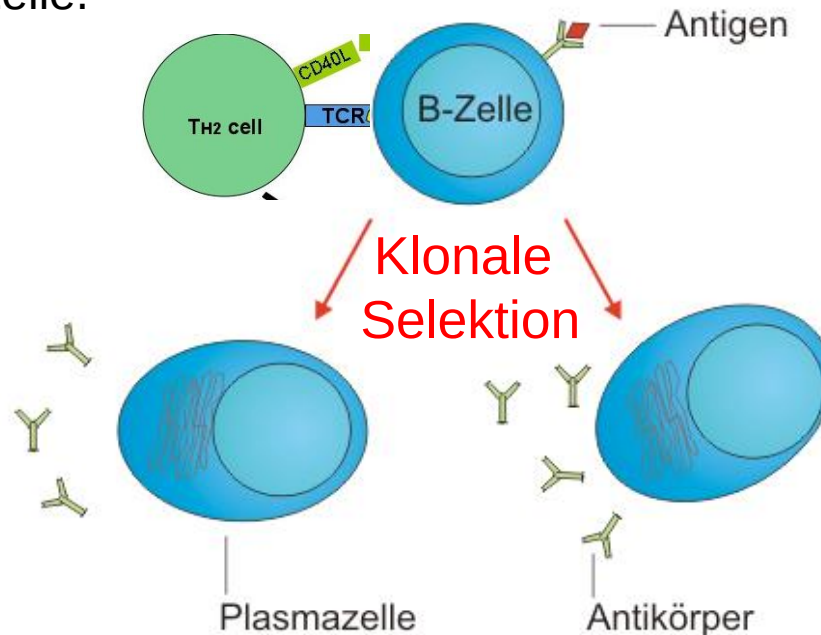
Zusammenfassung: Ablauf der T-Zell-Aktivierung

1. **MHC-TCR-Kontakt** zwischen dendritischer Zelle und naiver T-Zelle
2. **Costimulierende Signale:**
 - bei Fehlen: **klonale Anergie** (Reaktionslosigkeit) und **klonale Deletion** (Apoptose)
=> Grundlage für **periphere Toleranz**
 - Vorhanden: T-Zelle ist aktiviert und teilt sich
=> **klonale Selektion**
3. Ausführung der **Effektorfunktion** oder Gedächtnisfunktion



Antigenerkennung durch B-Zellen

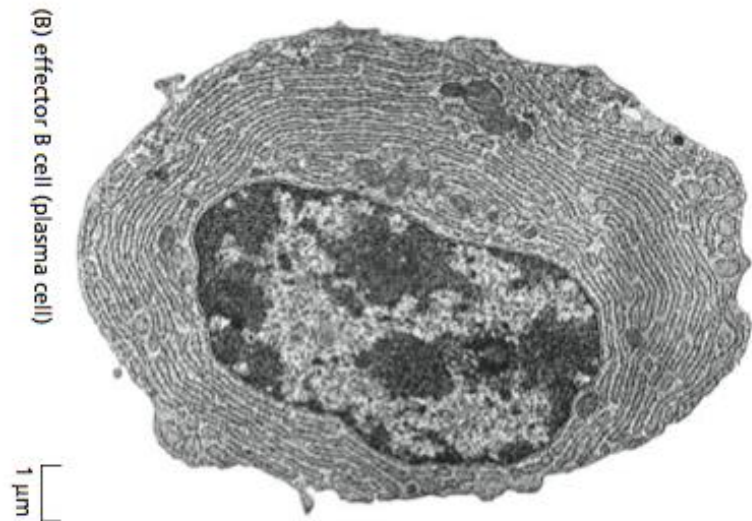
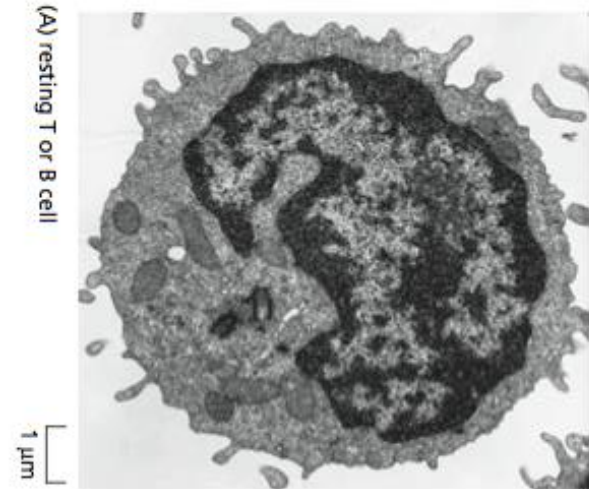
- B-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche individuelle **Immunglobuline-Rezeptoren** (BCR). Sie binden an spezifische Proteinstrukturen (**Antigene**).
- Die von **Plasmazellen** sezernierten Immunglobuline (Antikörper, Ig) haben die gleiche Spezifität wie die membranständigen Immunglobuline/BCR der ursprünglichen B-Zelle.



Plasmazelle

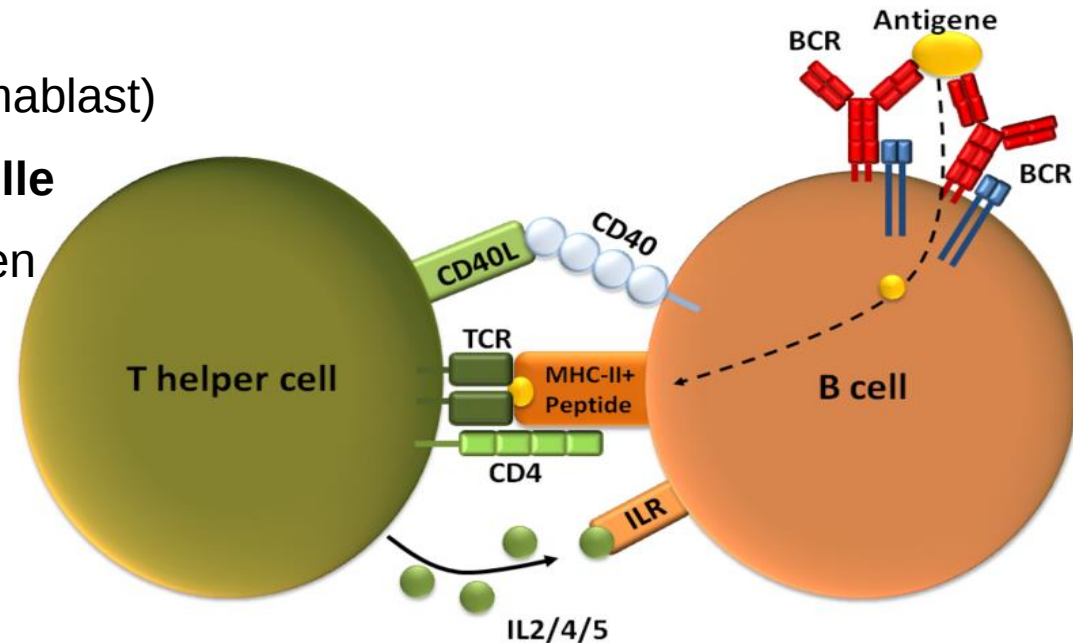
Plasmazellen: **Effektorzellen** der B-Zellen

- Hauptaufgabe: Antikörperproduktion
- sehr viel Cytoplasma, viele Schichten des ERs
- teilt sich nicht mehr
- exprimiert kein MHC-II mehr
- Keine Hypermutation sowie Klassenwechsel
- Lebensdauer: ein paar Wochen



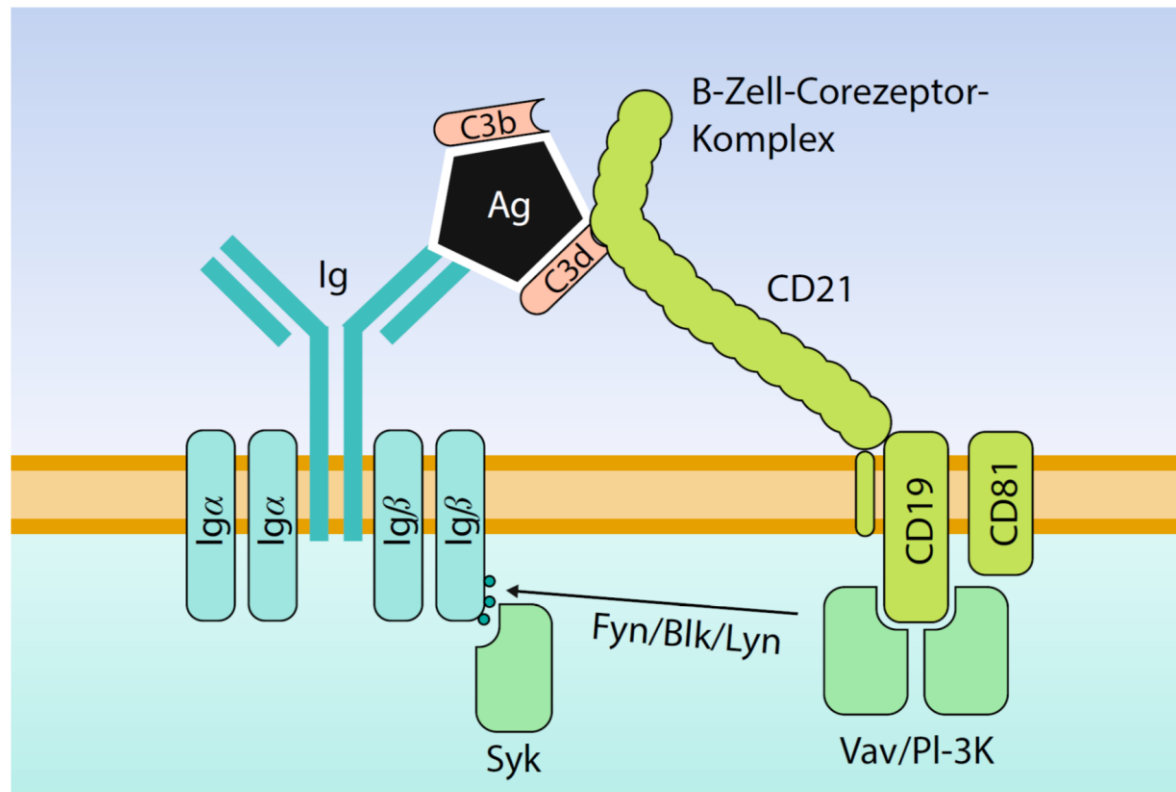
Schritte der B-Zell-Aktivierung

1. ruhende B-Zelle (sekretiert keine Ig)
2. Antigen-Antikörper-Interaktion (Schlüssel-Schloss-Prinzip)
Quervernetzung der BCR => Endozytose => MHC-II-Präsentation
3. Zusätzliche Interaktion mit **T-Helferzelle** (T_H2 -Zellen), die durch das gleiche Antigen aktiviert wurde (MHC-II-TCR-Interaktion)
+ Interaktion von costimulierenden Faktoren (CD40L-CD40)
+ Cytokine
4. Aktivierung der B-Zelle (Plasmablast)
5. Differenzierung zur **Plasmazelle**
6. Sekretion von Immunglobulinen
7. Antikörpertiter steigt



B-Zell-Rezeptor und B-Zell-Corezeptor Komplex

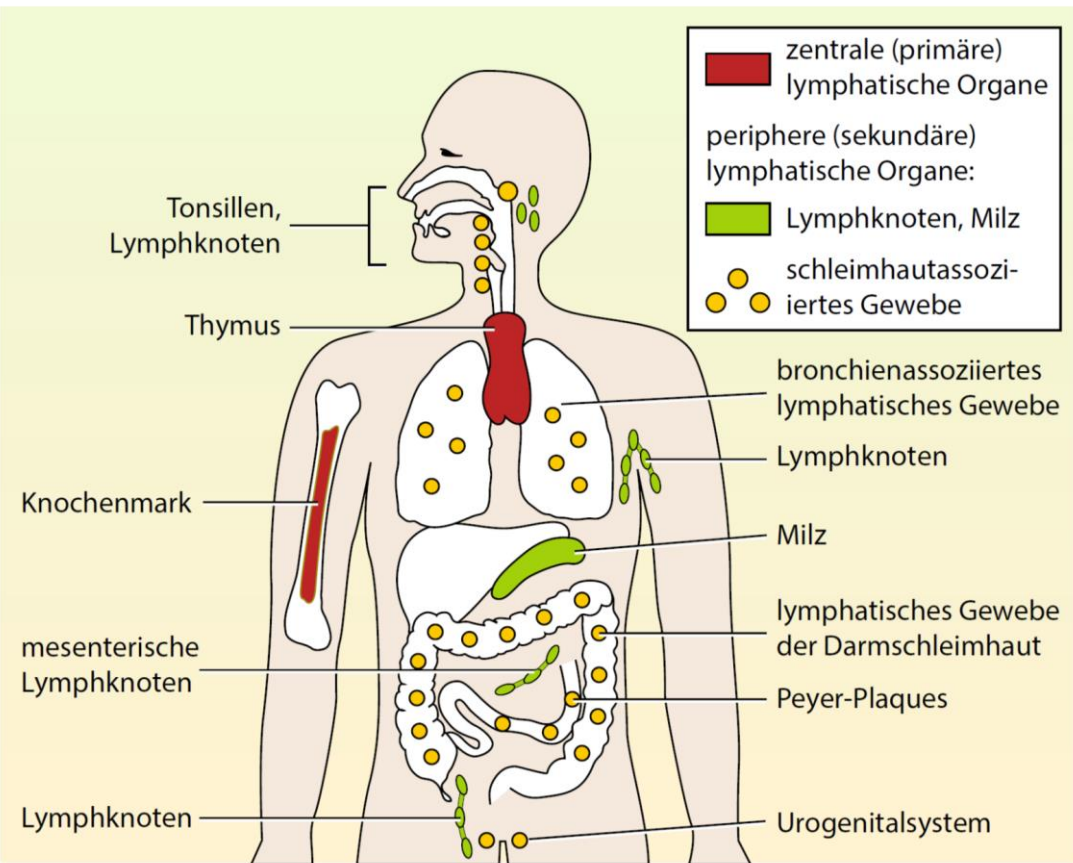
- B-Zell-Corezeptor-Komplex (CD19, CD21, CD81) unterstützt die Antigen-Antikörper-Bindung
 - Komplementfaktor CD3d vermittelt zwischen Antigen und B-Zell-Corezeptor-Komplex
- => Brücke zwischen angeborenem und adaptiven Immunsystem



Erworbene / adaptive Immunität (*second line of defence*)

- Zuerst bei kiefertragenden Fischen vor 400 Mio. Jahren aufgetreten
- antigenspezifisch
- verzögert wirksam
- Gedächtnisfunktion, daher langer Schutz
- Komponenten:
 1. humorale Immunität: **Antikörper**
 2. zellvermittelte Immunität:
 - erkennen Antigene, die auf der Oberfläche anderer Körperzellen präsent von MHC-Komplexen (Klasse I, II) werden
 - **T-Zellen:** T-Helferzellen, cytotoxische T-Zellen, T-Gedächtniszellen
 - **B-Zellen:** Plasmazellen, B-Gedächtniszellen

Humane lymphoide Organe



■ Abb. 1.7 Das lymphatische System. |

Primäre / zentrale lymphatischen Gewebe

- Knochenmark (Entwicklung und Reifung der Immunzellen)
- Thymus (Reifung der T-Zellen)
- Leber (nur beim Fetus)

Sekundäre / periphere lymphatischen Gewebe (-> Antigen-sammelstellen, Immunantwort)

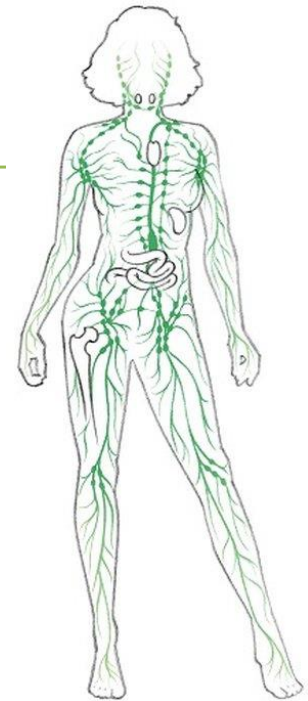
- Lymphknoten, verbunden durch Lymphgefäße
- Milz
- Lymphatische Gewebe der Schleimhäute (Mandeln, Blinddarm, Peyer-Plaques)

Das lymphatische System

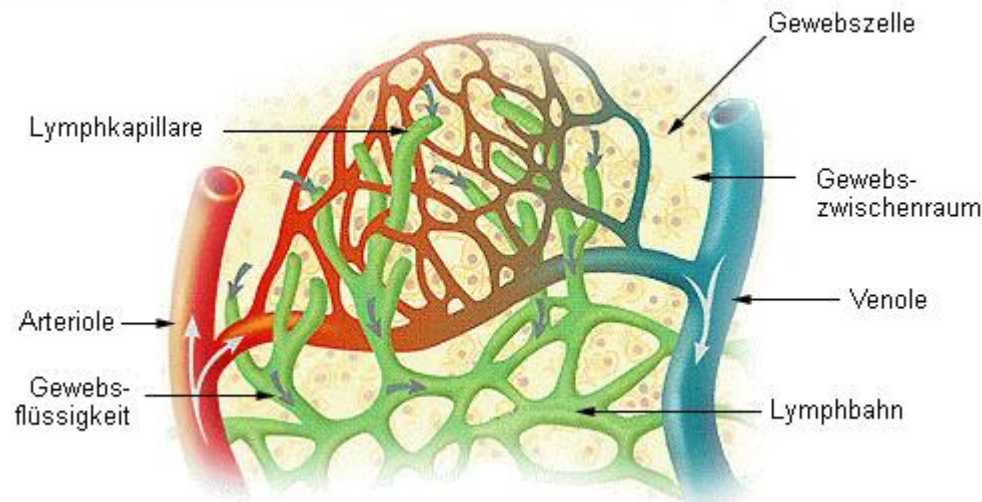
1. Lymphatische Organe (prim. & sek. Organe)

2. Lymphgefäßsystem

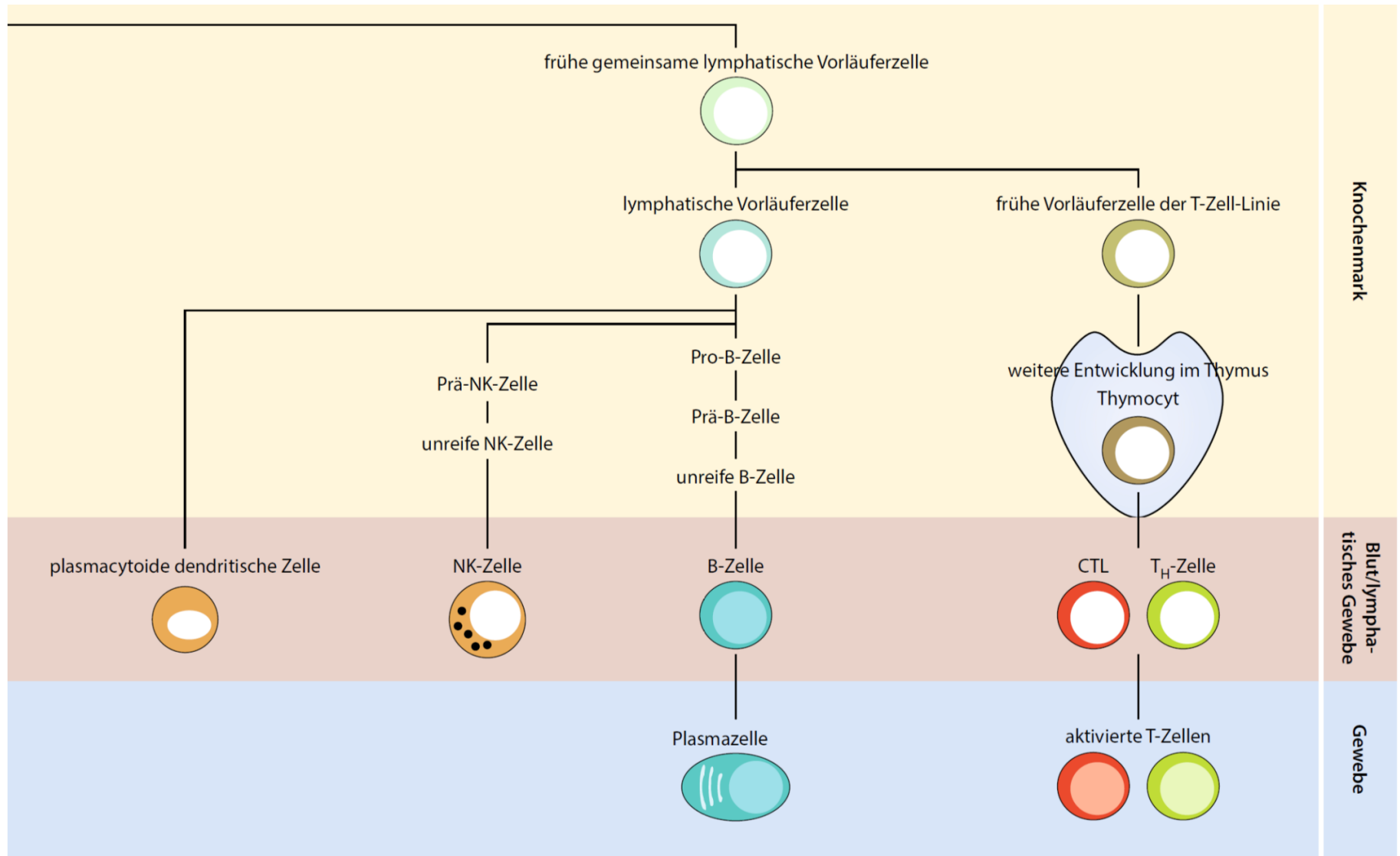
- steht in engem Kontakt mit dem Blutkreislauf
- Lymphkapillaren enden blind
Kapillaren vereinigen sich zu größeren Lymphgefäßen, die in das Venensystem (obere Hohlvene) des Blutkreislaufes münden
- Bedeutung:
 - Lymphozytenzirkulation
 - Flüssigkeitsabtransport aus dem GewebeAusnahme: Gehirn



Lymphkapillaren im Gewebszwischenraum



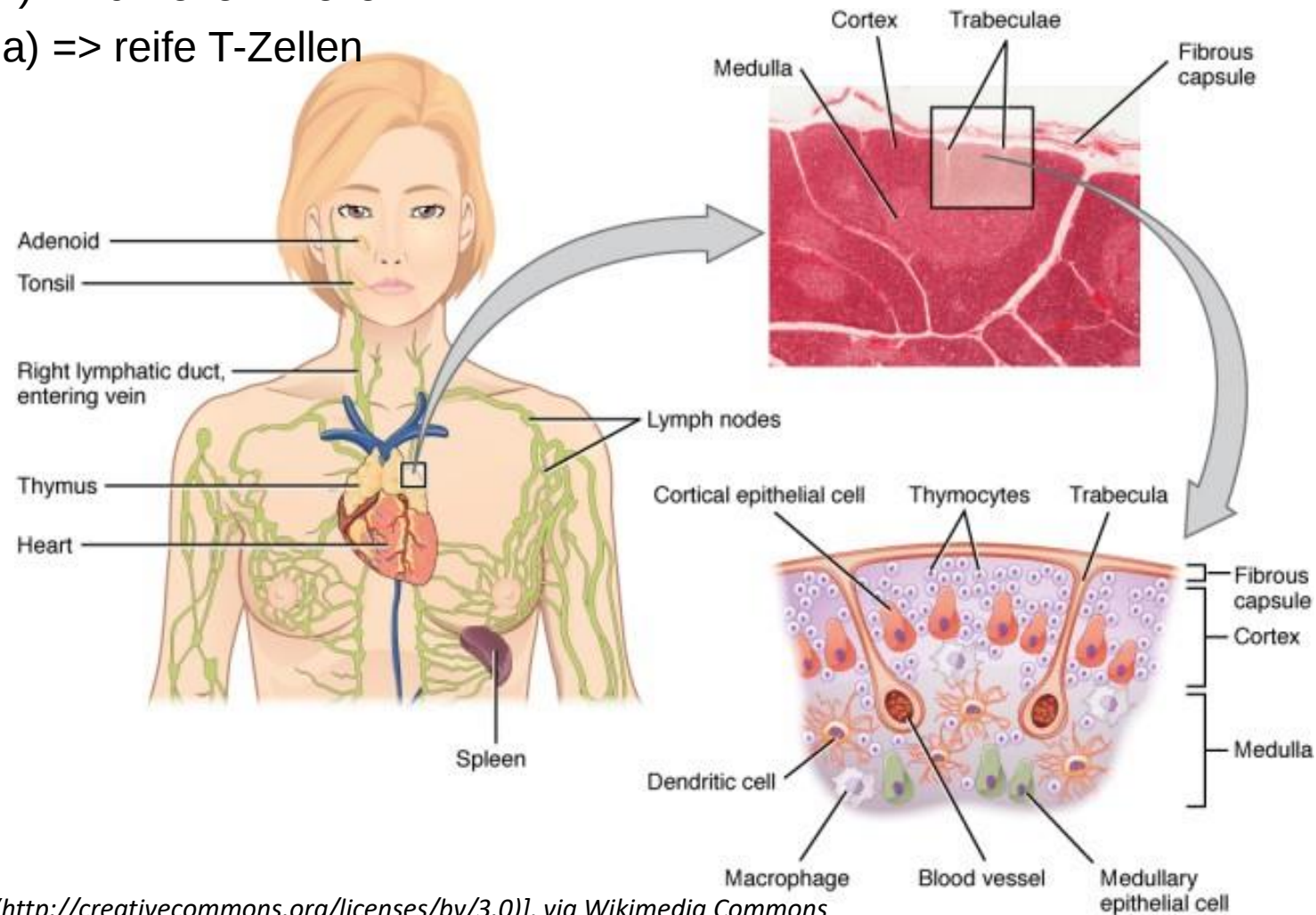
Lymphozytenentwicklung



Thymus

Unterteilung der Thymuslappen:

- Rinde (Cortex) => unreife T-Zellen
- Mark (Medulla) => reife T-Zellen



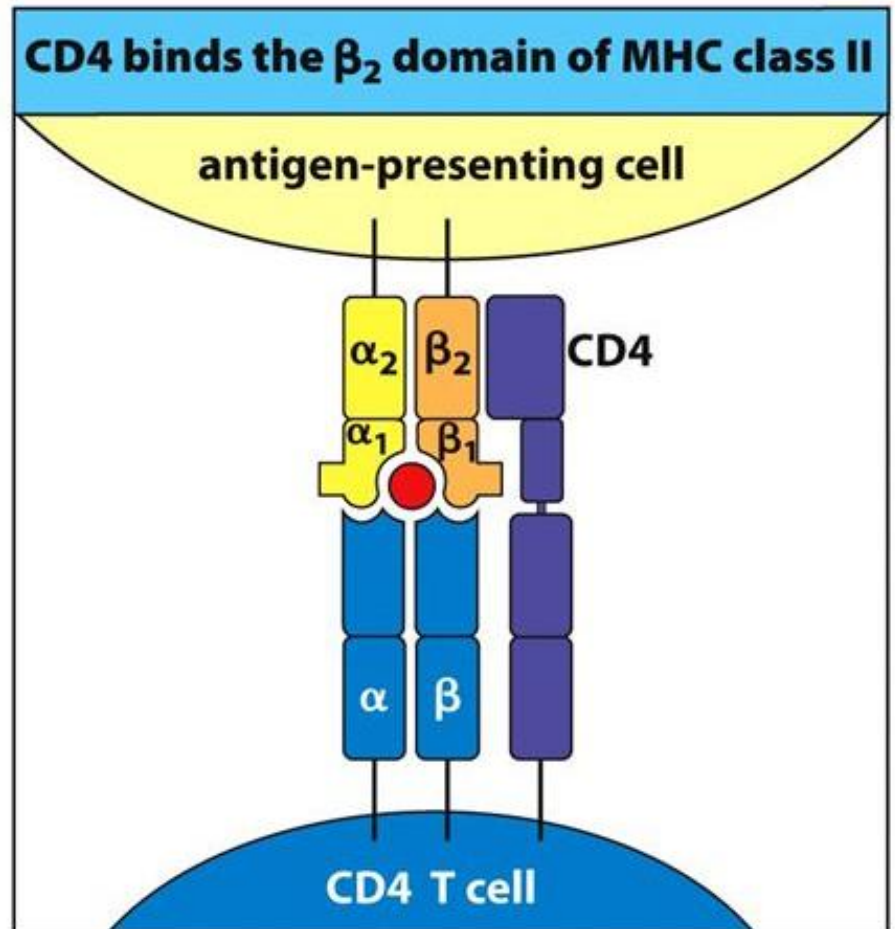
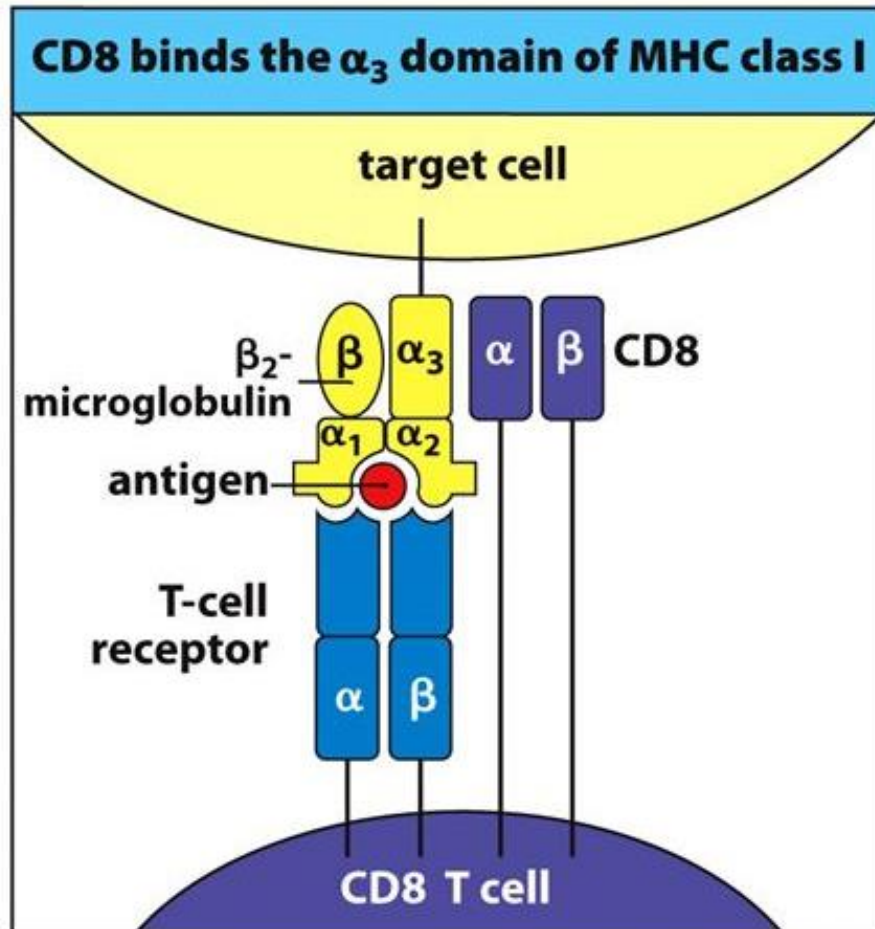
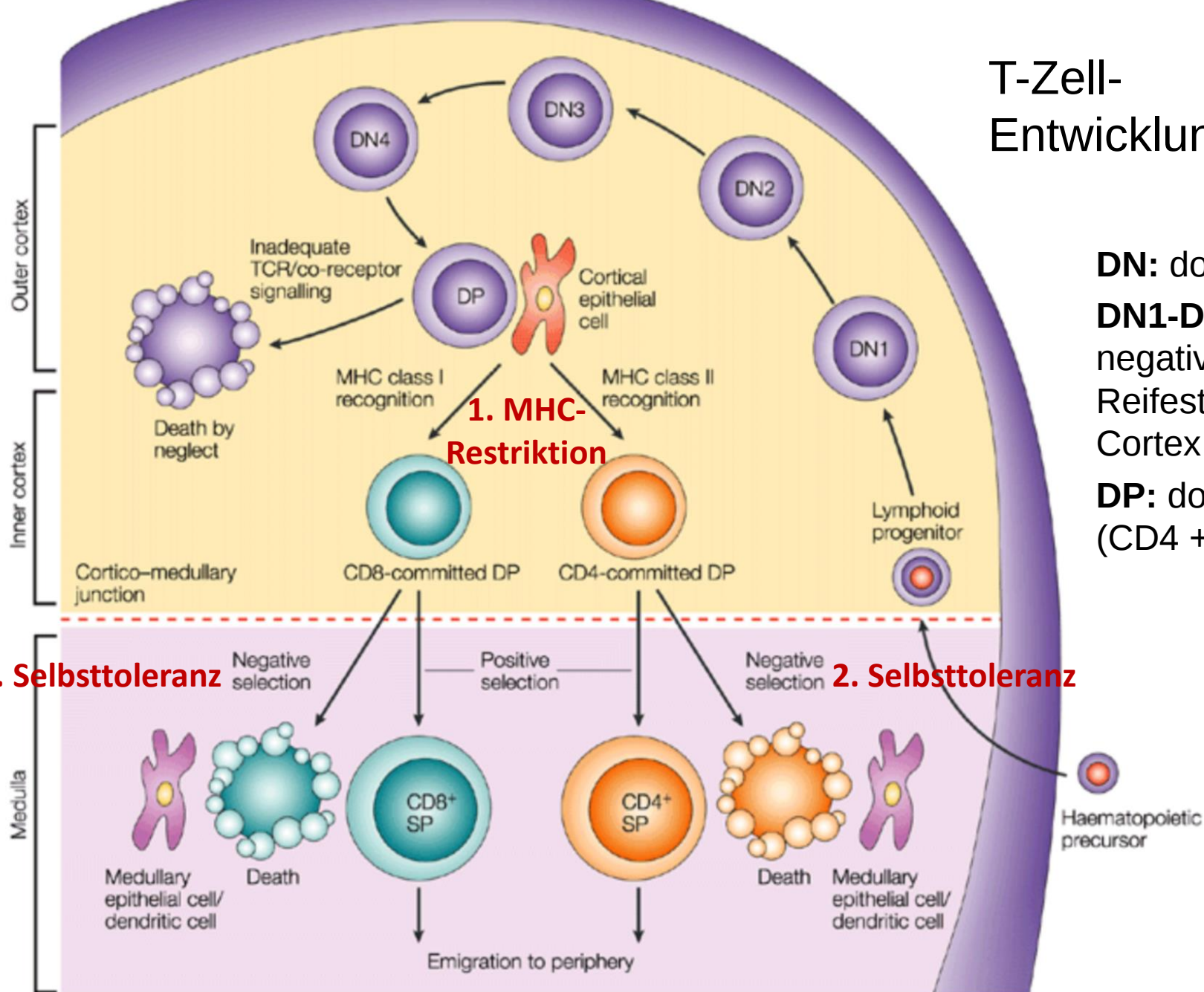


Figure 5.14 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

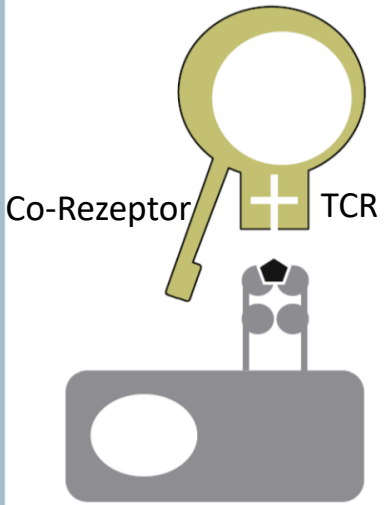
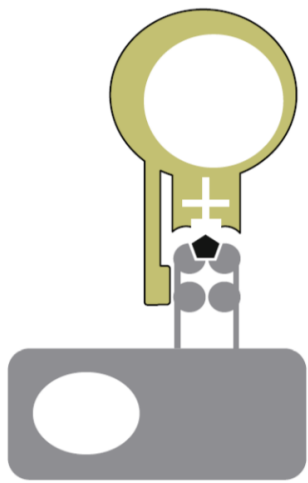
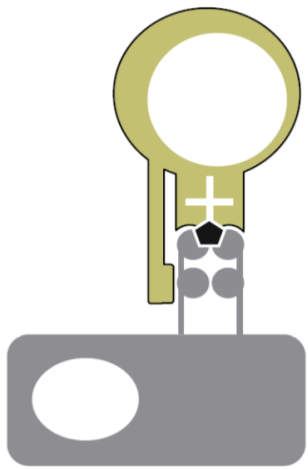
T-Zell-Entwicklung

DN: doppelt negativ
DN1-DN4: doppelt negative TCR-Reifestadien im Cortex des Thymus
DP: doppelt positiv (CD4 + CD8)



nur ca. 2% der DP-Zellen verlassen den Thymus

Reifung der T-Zellen im Thymus

Bindungsstärke	keine	schwach	stark
Selbst-MHC-Erkennung	–	+	+
Selbst-Peptid-Erkennung	–	–	+
positive Selektion	Apoptose	Überleben	Überleben
negative Selektion	...	Überleben	Apoptose
			

■ Abb. 1.9 Die Ausbildung der T-Zellen im Thymus. Der Thymus ist ein zentrales lymphatisches Organ. Seine Hauptfunktion

T-Zell-Entwicklung im Thymus (zentrale Toleranz)

Stadium DN1 bis DN4

- Die ersten Thymozyten tragen noch keine spezifischen T-Zell-Marker, wie T-Zell-Rezeptor, **CD4-**, **CD8-Corezeptoren** (**DN** = doppelt negativ)
- Umlagerung und Expression der T-Zell-Rezeptorgene => **DN3**
- Festlegung auf $\alpha:\beta$ -T-Zell-Rezeptoren (statt $\gamma:\delta$) => **DN4**

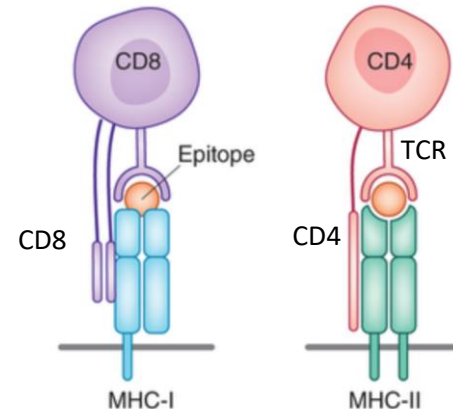
Expression von CD4 und CD8 und fertigem **TCR** => **DP**

MHC-Restriktion durch Epithelzellen des Thymuscortex (tragen MHC I und MHC II-Moleküle), **MHC-Restriktion:**

- alle DP-T-Zellen ohne MHC-Erkennung sterben, da nutzlos
- T-Zellen, die MHC I erkennen verlieren CD4 => einfach CD8+ Zellen
- T-Zellen, die MHC II erkennen verlieren CD8 => einfach CD4+ Zellen

Selbsttoleranzinduktion durch APC und Epithelzellen (Cortex & Medulla)

- Starke Erkennung von Selbst-Peptid => Zelle stirbt
- Schwache Erkennung von Selbst-Peptid => Zelle überlebt, teilt sich

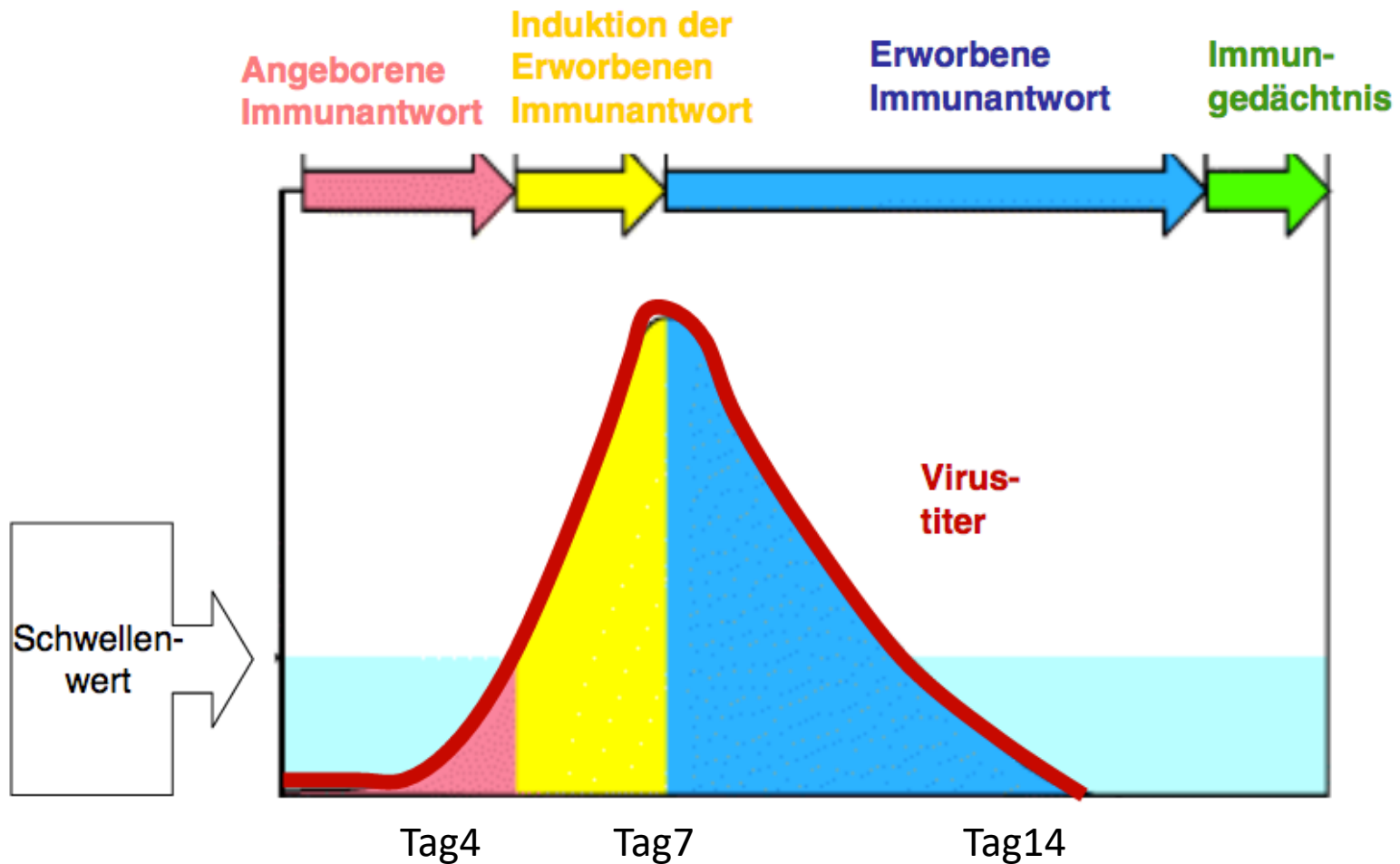


Aufgaben der Immunantwort

Hauptaufgaben:

1. Immunologische Erkennung
2. Immuneffektorfunktionen (Infektion eindämmen)
3. Immunregulation
4. Immunologisches Gedächtnis

Verlauf einer typischen akuten Infektion

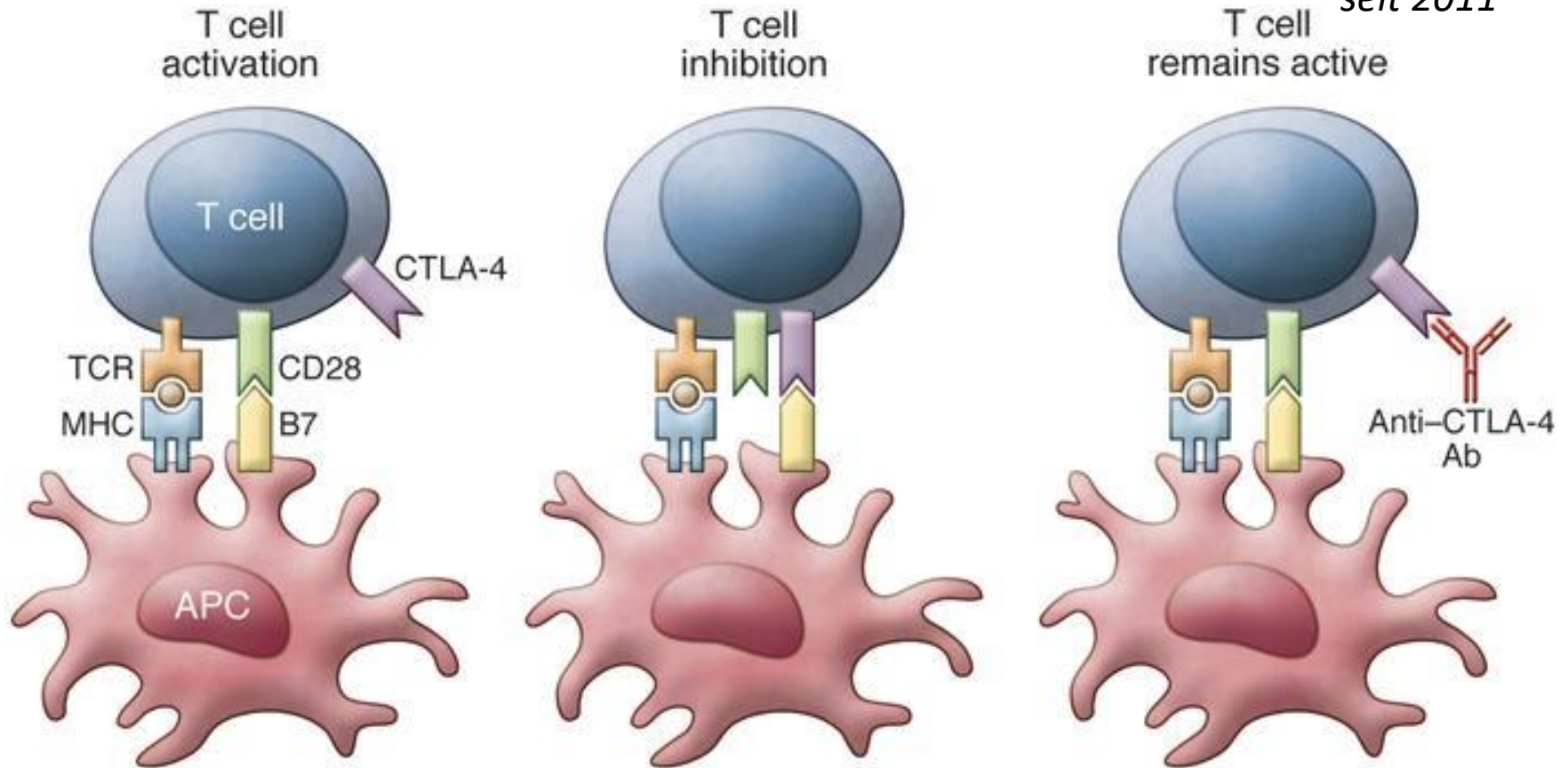


Beendigung der Immunreaktion

- fehlende Aktivierungssignale
=> Es werden keine neuen Effektorzellen mehr gebildet, rekrutiert und aktiviert.
- fehlende Überlebenssignale
=> **Apoptose**
- Effektorlymphocyten exprimieren im Verlauf einer Immunreaktion vermehrt das inhibitorische Molekül **CTLA-4**, wodurch ihre Vermehrung und Cytokinfreisetzung gestoppt bzw. herunterreguliert wird.

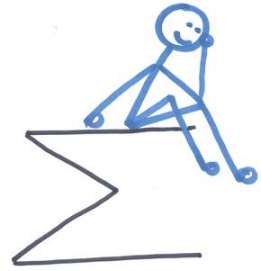
Immunecheckpoint-Blockade durch CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)

*Melanomtherapie
seit 2011*



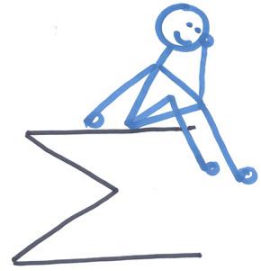
Beendigung der Immunreaktion

- fehlende Aktivierungssignale
=> Es werden keine neuen Effektorzellen mehr gebildet, rekrutiert und aktiviert.
- fehlende Überlebenssignale
=> **Apoptose**
- Effektorlymphocyten exprimieren im Verlauf einer Immunreaktion vermehrt das inhibitorische Molekül **CTLA-4**, wodurch ihre Vermehrung und Cytokinfreisetzung gestoppt bzw. herunterreguliert wird.
- Makrophagen, Fibroblasten, Epithel- und Endothelzellen beginnen dann mit den Aufbauarbeiten. Sie bilden eine Reihe von Wachstumsfaktoren, die der Gewebebildung und der Wundheilung dienen.



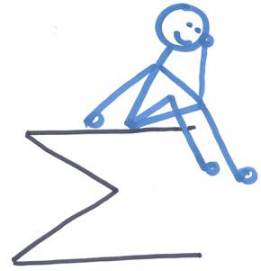
Zusammenfassung: Immunsystem

- Immunität bezeichnet die Fähigkeit des Körpers sich selbst vor Krankheitserregern zu schützen. Das menschliche Immunsystem besteht aus Lymphsystem/gewebe (primär & sekundär), Immunzellen und Cytokinen.
- Da das Immunsystem in der Evolution zur Infektionsabwehr entstanden ist, leiten sich seine übrigen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen von denen der Infektionsabwehr ab. Die Tumorabwehr entspricht der Abwehr von Viren und die Allergie der Abwehr von „nicht vorhandenen Parasiten“.
- Physikalische und chemische Barrieren bilden die erste Verteidigungslinie.



Zusammenfassung: Angeborene Immunität

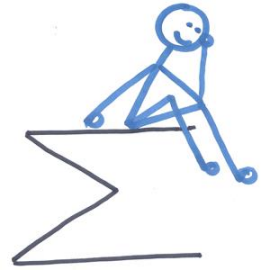
- Chemotaxine locken Immunzellen zu dem Krankheitsort.
- Granulozyten, Monozyten, dendritische Zellen, NK-Zellen, Mastzellen gehören zu den zellulären Komponente des angeborenen Immunsystems.
- Eosinophile sind cytotoxische Zellen, die Parasiten töten. Basophile und Mastzellen schütten Histamin, Heparin und andere Cytokine aus. Neutrophile sind phagozytische Zellen. Sie schütten Pyrogene (fieberstimulierende Moleküle) und Cytokine aus, welche die Entzündungsreaktion vermitteln.
- Monozyten sind die Vorläufer der Gewebsmakrophagen. Sie gehören neben den dendritischen Zellen und den B-Lymphozyten zu den antigen-präsentierenden Zellen.



Zusammenfassung: Angeborene Immunität

- NK-Zellen töten Tumorzellen und virusinfizierte Zellen über ADCC. Ihre Aktivierung erfolgt über 2-Signale-Weg.
- PRR-Rezeptoren, Antikörper und Komplement erleichtern die rezeptor-vermittelte Phagozytose.
- Entzündung entsteht durch die Ausschüttung von Cytokinen. Hinzu kommen noch Akute-Phase-Proteine, Histamin, Komplement und Antikörper.
- Komplementkaskade führt zur Bildung eines Membranangriffskomplex, Opsonierung, Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen und Beseitigung von Immunkomplexe.

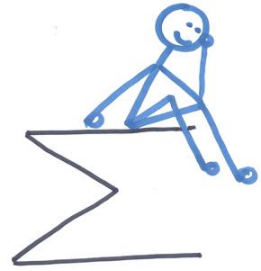




Zusammenfassung: Erworbene Immunität

- T_H - und cytotoxische T-Zellen und Plasmazellen vermitteln antigenspezifische Immunreaktionen. Sie stellen Effektorzellen dar.
- Naive, reife Lymphozyten werden durch Antigenbindung aktiviert (klonale Expansion). Sie differenzieren zu Effektorzellen und Gedächtniszellen.
- B-Zellen tragen BCR-Rezeptoren und differenzieren zu Plasmazellen, die Antikörper sezernieren.





Zusammenfassung: Erworbene Immunität

- T-Zellen erkennen mit ihren TCR-Rezeptor das Antigen, das über MHC-Moleküle präsentiert wird
(CD4, TH-Zellen => MHC-II; CD8, Tc-Zellen => MHC-I).
- T-Helferzellen sezernieren Cytokine, die andere Zellen beeinflussen.
- Regulatorische T-Zellen sind wichtig für die Beendigung einer Immunantwort und die Immuntoleranz.
- Cytotoxische T-Zellen sind wichtig für die Beseitigung viral-infizierter Zellen. Sie schütten Perforin aus. Dadurch gelangen Granzyme (Protease) in die Zielzelle, die Apoptose auslösen.

QUELLEN

K. Murphy, P. Travers, M. Walport: Janeway Immunologie

<http://www.eurekainc.com.cn/images/ADCC.jpg>

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c2/B-Zelle-Plasmazellen.png>

Vorlesung „Konzepte der Immunologie“ (FAU Erlangen)