

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



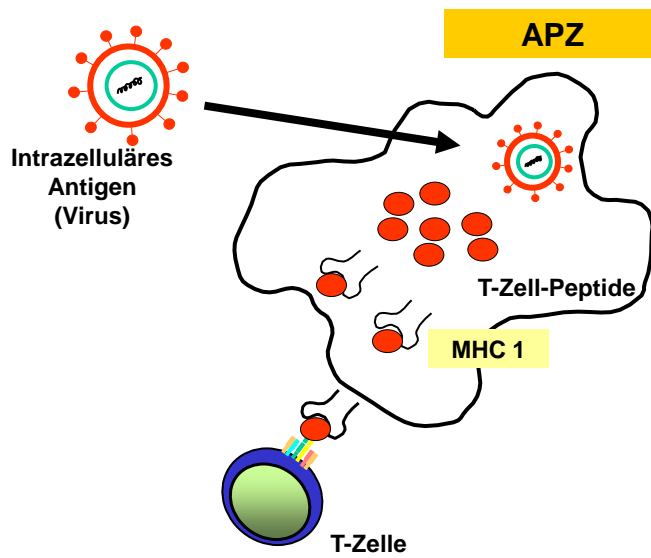
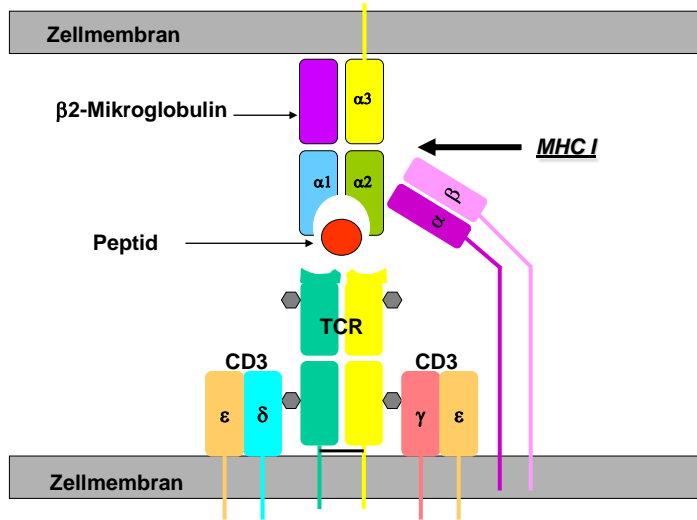
**MHC, Immunologische Synapse,
T-Zell-Programmierung und
Transplantation**

Albrecht Bufe

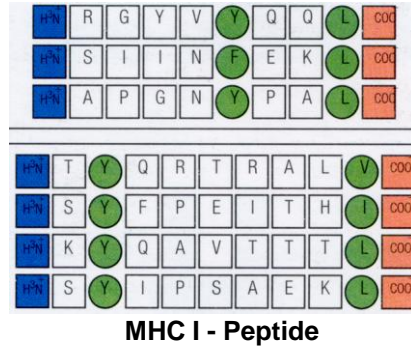
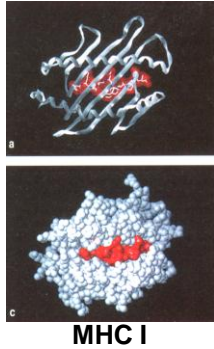
www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu

Selbstmoleküle
HLA oder MHC

MHC I - T-Zellrezeptorkomplex



Peptide des MHC



Peptide werden über unveränderliche und variable Kontaktstellen stabil an die MHC-Moleküle gebunden

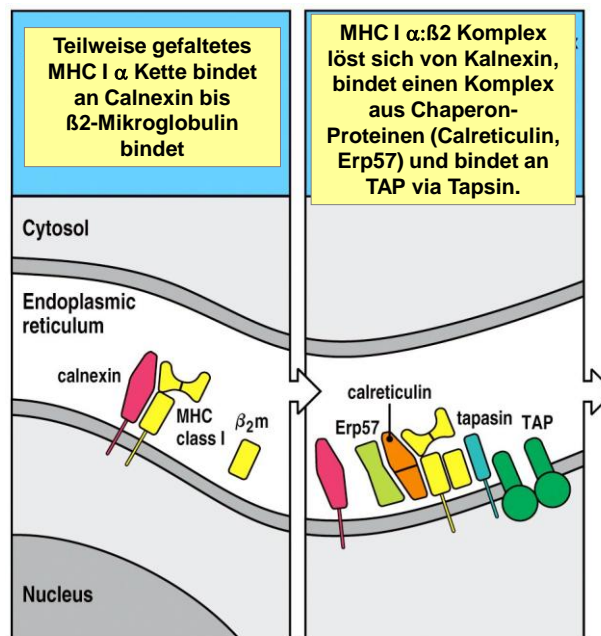


Figure 5-6 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

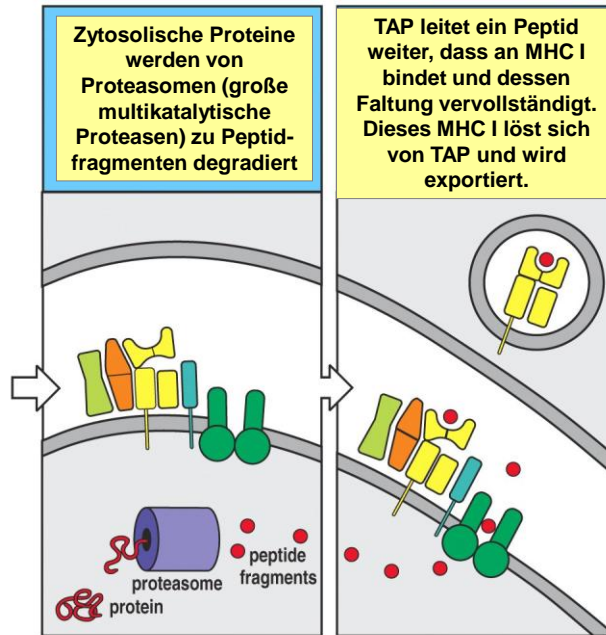
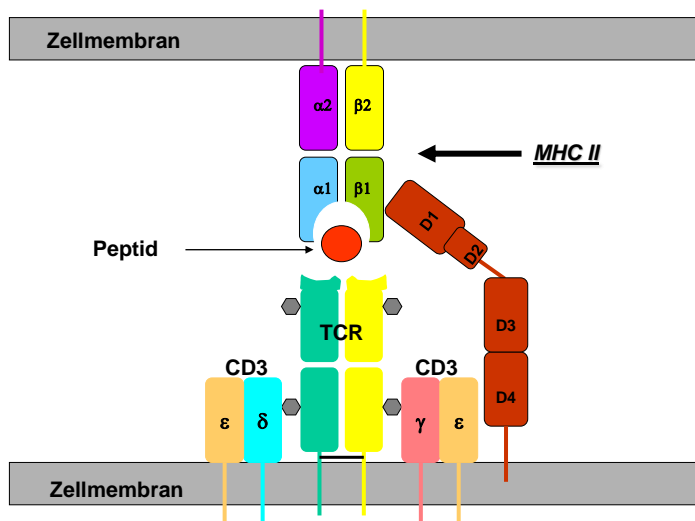


Figure 5-6 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC II - T-Zellrezeptorkomplex



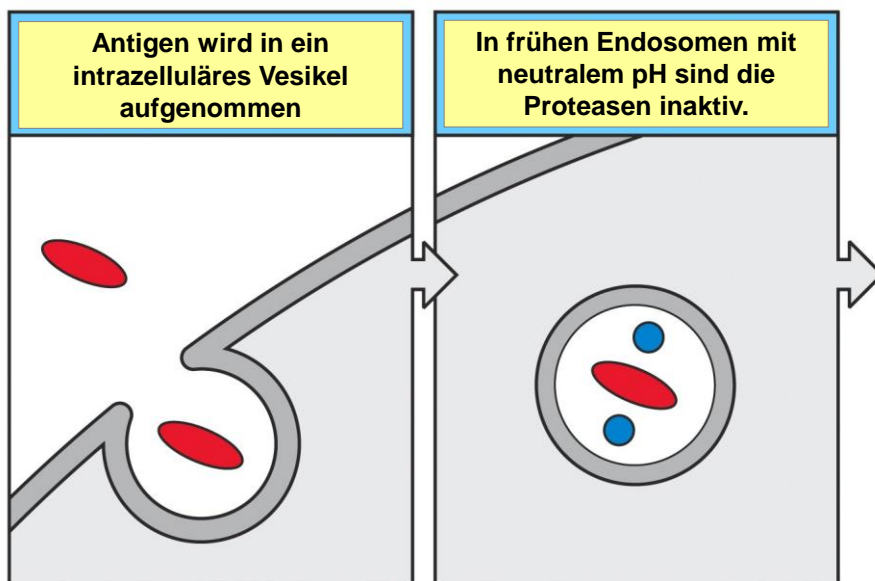
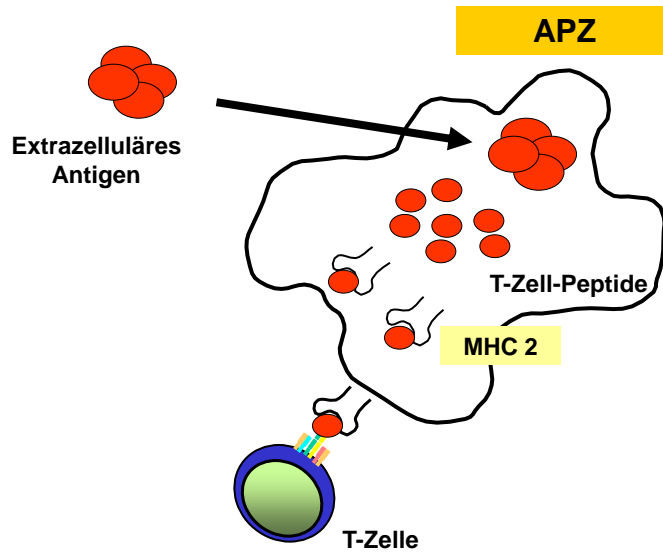


Figure 5-7 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

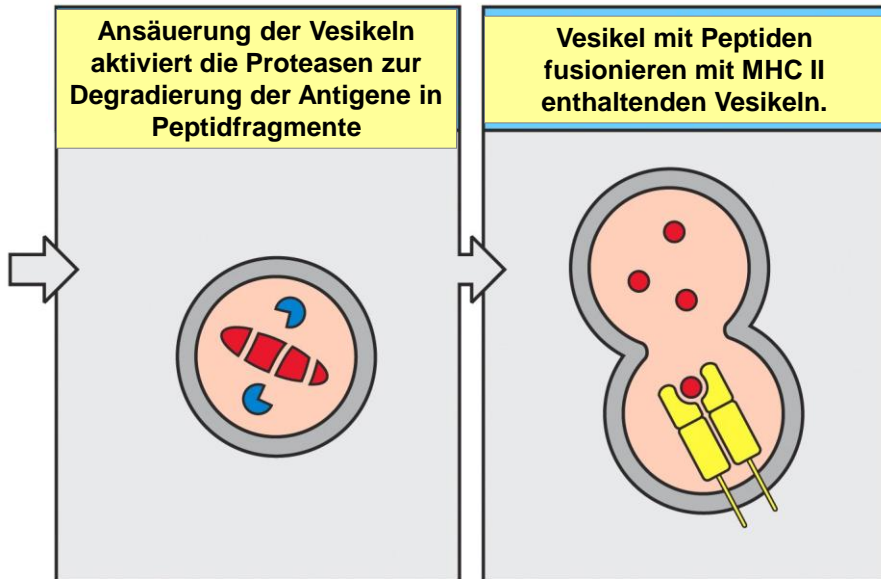


Figure 5-7 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

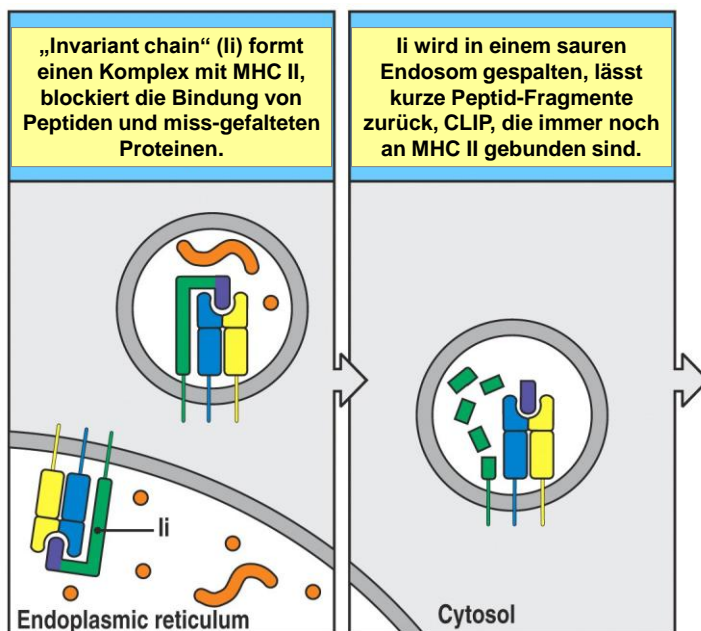


Figure 5-10 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

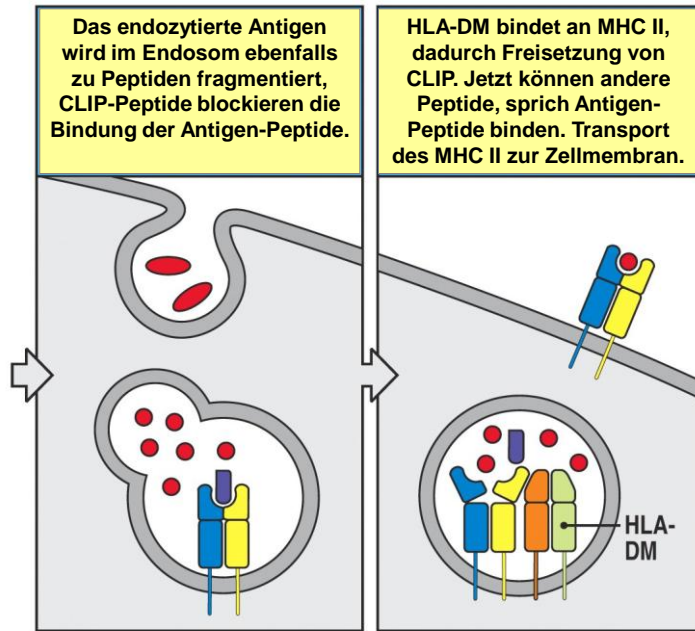
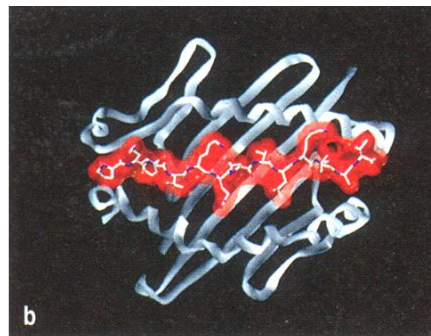
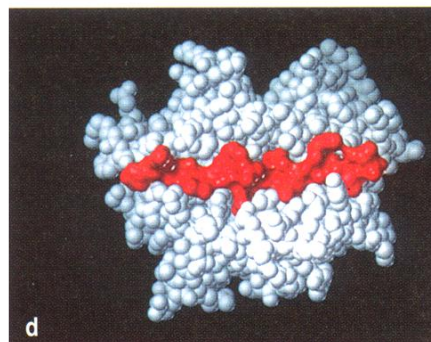


Figure 5-10 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



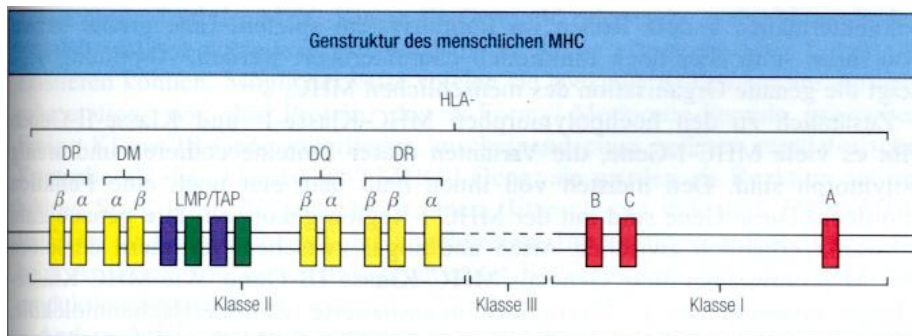
Peptide
an
MHC II



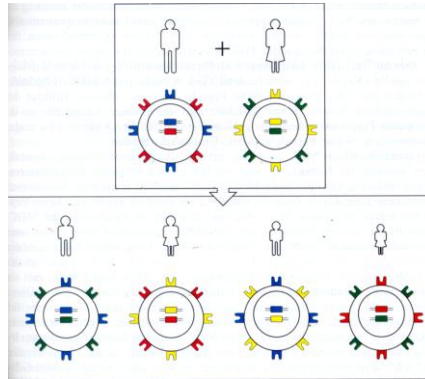
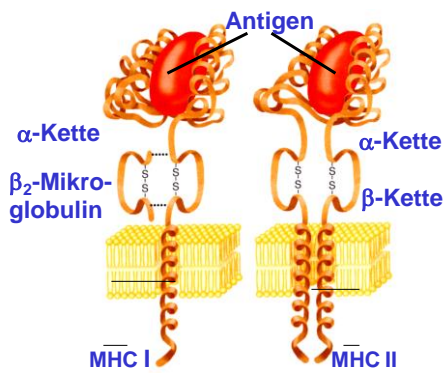
Verteilung der MHC-Expression

Gewebe	MHC I	MHC II
T-Zellen	+++	+++
B-Zellen	+++	+++
Makrophagen	+++	++
Andere APZ	+++	+++
Thymusepithelzellen	+++	+++
Neutrophile	+++	-
Alle kernhaltigen Zellen	++	-
Erythrozyten	-	-

Gene des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) auf dem Chromosom 6

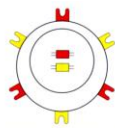


Wie viele MHC-Moleküle besitzt ein Mensch?

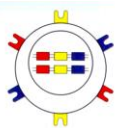


Wie viele MHC-Moleküle besitzt ein Mensch?

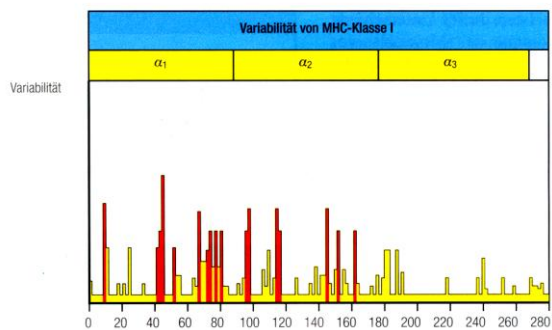
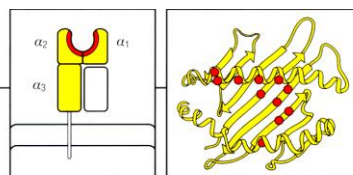
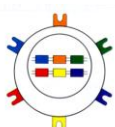
Polymorphismus



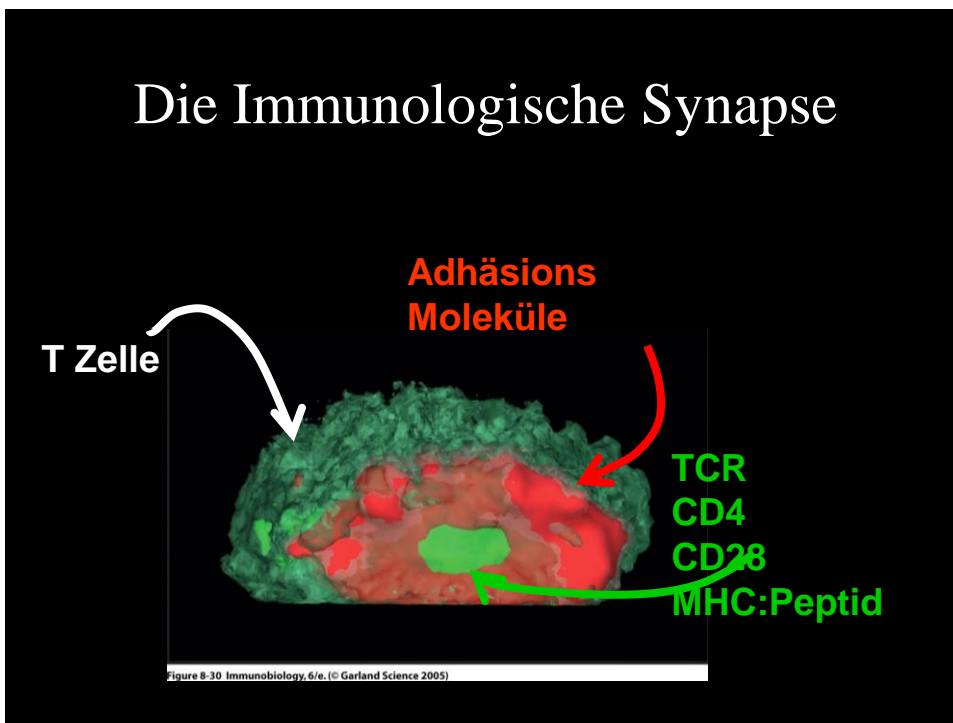
Polygenie



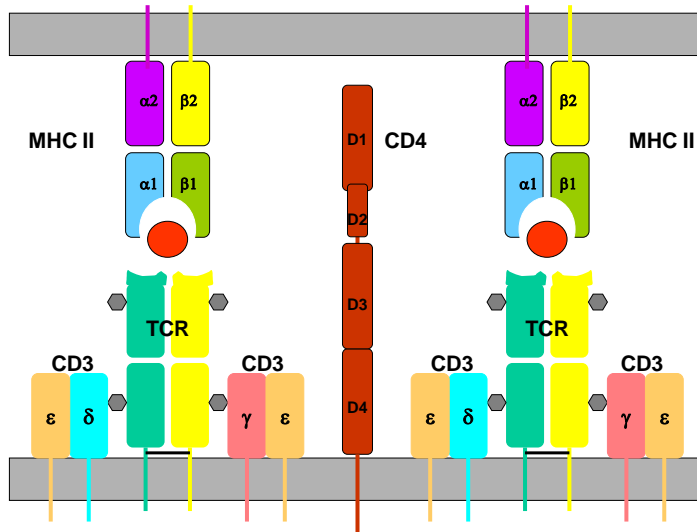
Beides



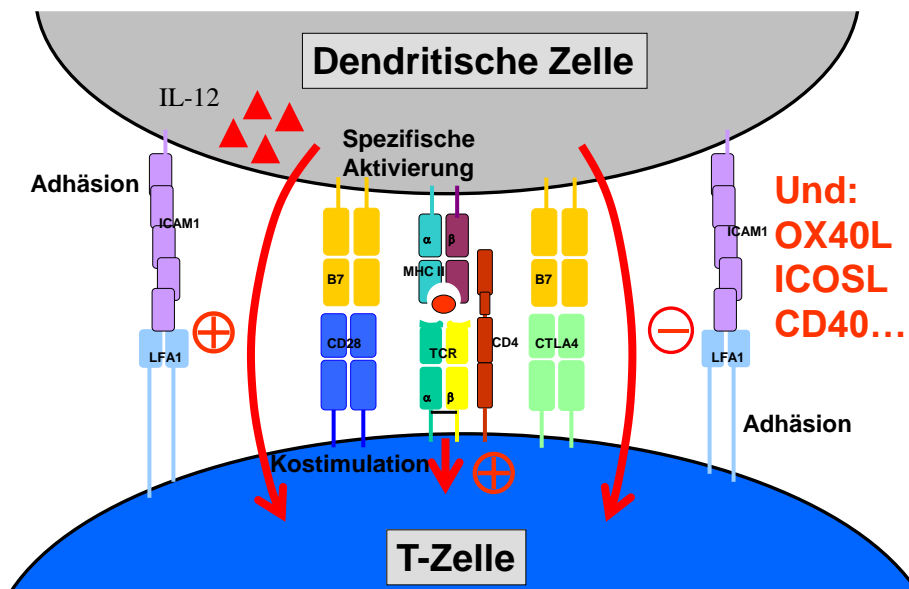
Immunologische Synapse



Die Aktivierung der T-Zelle ist von der Affinität der Bindung an MHC –Komplex abhängig !



Immunologische Synapse



Das war noch nicht kompliziert genug!

Kostimulatorische Moleküle

- | APZ | | T Zelle |
|--------------------------|---|-------------------------|
| • TNF | - | TNF-R Familie |
| CD40 | | CD40 Ligand |
| CD30 | | CD30 Ligand und und.... |
| • CD28 | - | B7 Familie |
| CD28 | | B7.1 und B7.2 |
| ICOS | | ICOS Ligand und und.... |
| • SLAM Familie... | | |

Kostimulatorische Moleküle

Manche sind **konstitutiv** exprimiert:

z. B. CD28 auf T Zellen

Manche werden **induziert** nach Aktivierung:

... und vermitteln **positive** Signale

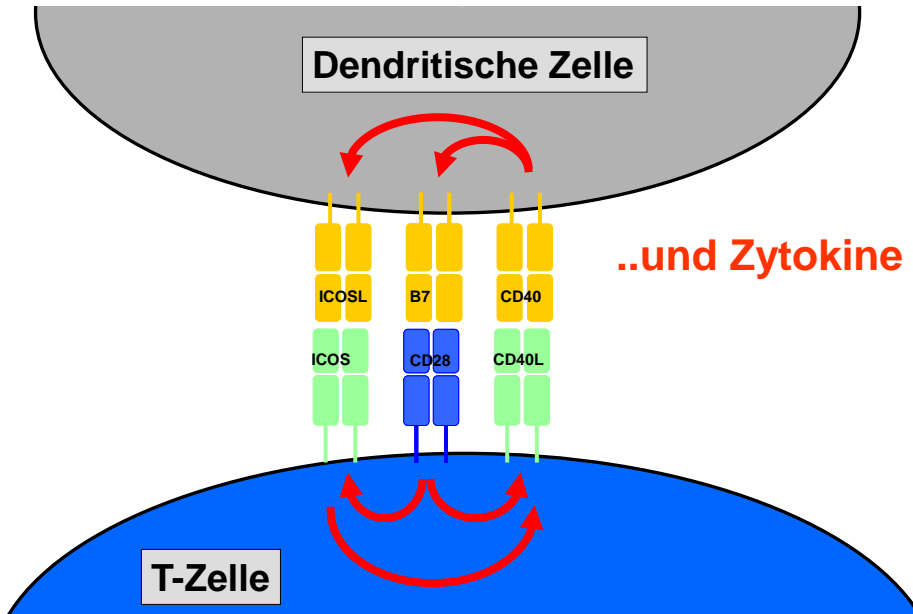
z. B. CD30, OX40 auf T Zellen

z. B. CD40 auf dendritischen Zellen

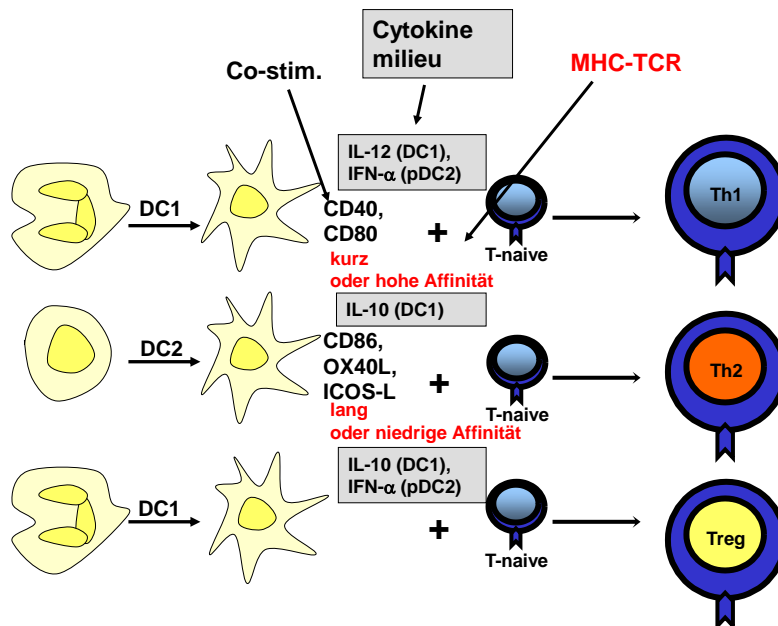
... oder vermitteln **negative** Signale

z. B. CTLA-4 auf T Zellen

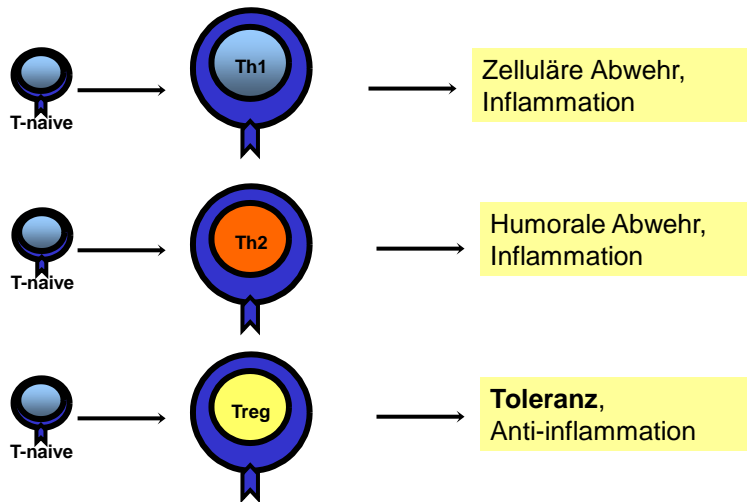
T Zell Aktivierungs Signale



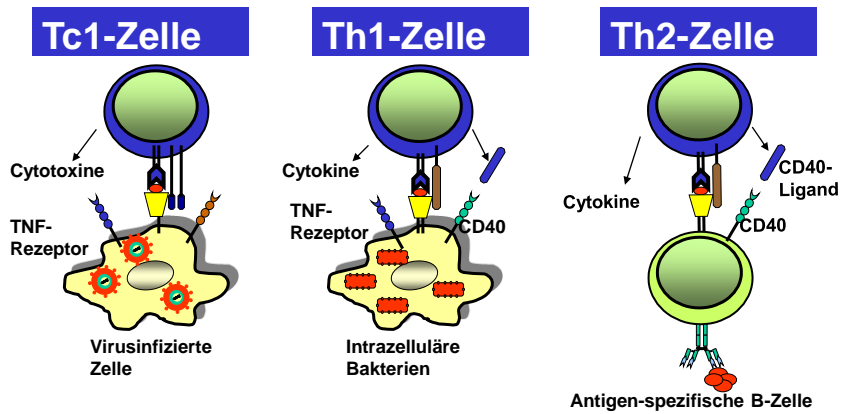
Immunologische Synapse und T-Zellen



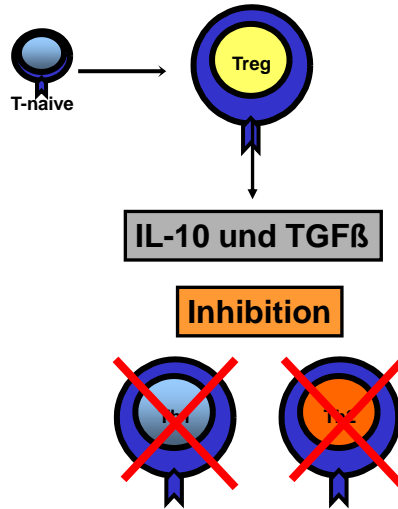
Effektor Zellen



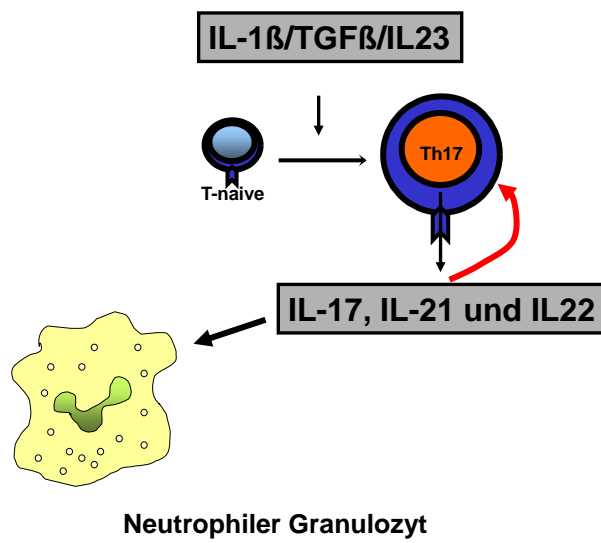
T-Zellsubtypen und Funktionen



T-regulatorische Zellen



Th17 Zellen



Der Beginn einer Immunantwort (*Beispiel: Antikörper Antwort*)

- Antigen-spezifische CD4 T Helfer Zellen werden auf dendritischen Zellen aktiviert
 - MHCII Antigen-Präsentation durch Dendritische Zelle
- Aktivierte T Helfer Zellen aktivieren antigen-spezifische B Lymphozyten
 - MHCII Antigen-Präsentation durch B Zelle

PROBLEM!

- Höchstens jeder 10 000ste Lymphozyt erkennt das Antigen!
- Wie können seltene aufeinander passende Zellen miteinander interagieren?

LÖSUNG!

- Spezielle Treffpunkte, an denen sich Antigen, Dendritische Zellen, T Helfer Zellen und B Lymphozyten treffen

Lymphozyten-Rezirkulation
durch die
LYMPHKNOTEN

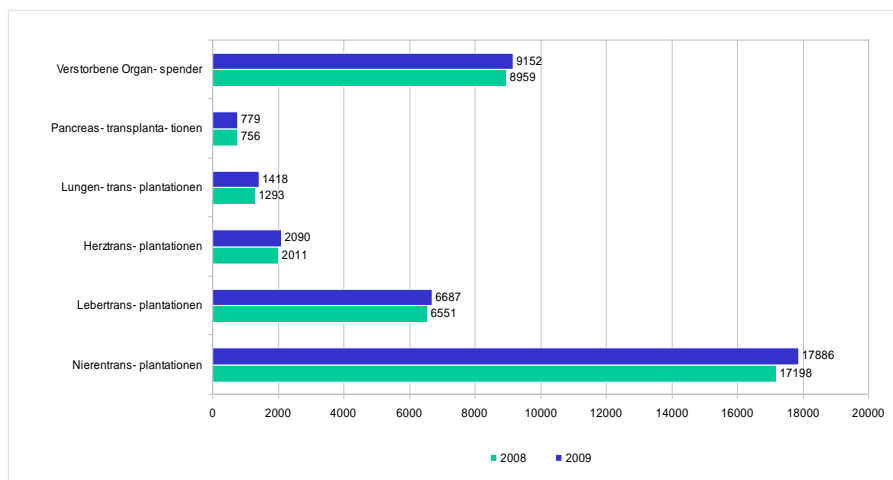


Transplantation

Transplantationen werden unterschieden in:

- Autolog (das selbe Individuum)
- Syngen (genetisch identische Individuen, z.B. eineiige Zwillinge)
- Allogen (nicht verwandte Individuen)
- Xenogen (verschiedene Spezies)

Anzahl der Organ-Transplantationen in der EU 2008 und 2009



HLA-Typisierung nach:

- Locus,
- Allelgruppe,
- Allelnummer,
- Polymorphismus im Exon
- Polymorphismus im Intron oder der flankierenden Region

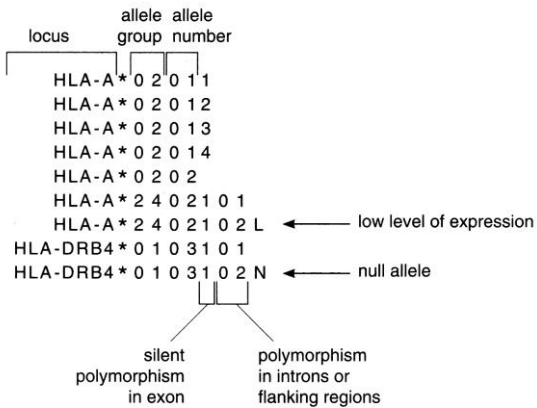
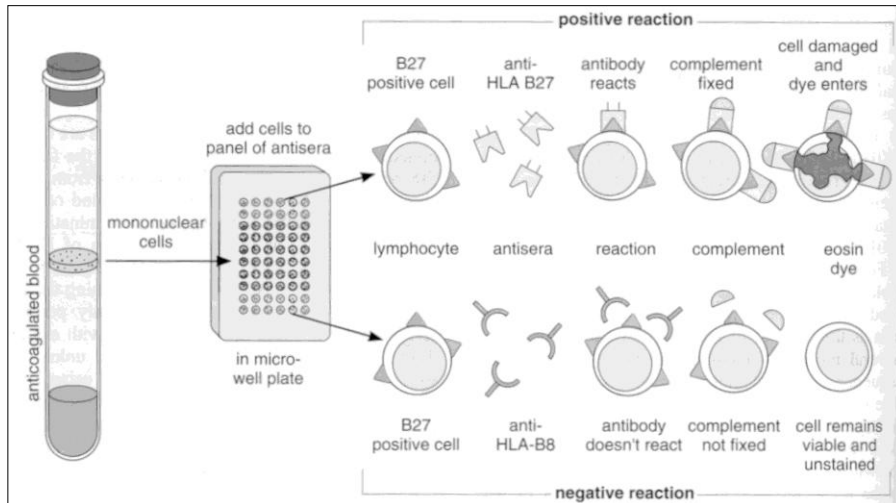


Figure 19-3. Naming of HLA alleles.

HLA-Typisierung mit Standard-Alloantikörpern von mehrfach schwangeren Müttern im Lymphozytotoxizitätstest:



Ergebnis einer HLA-Typisierung

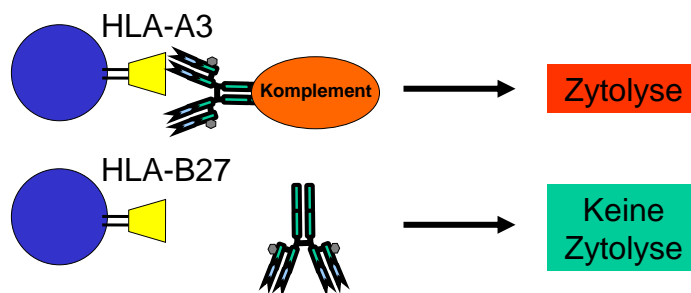
Table 19-5. An example of HLA typing test results.^a

Serum Name	Specificities	Score
A-001	A1	1
A-002	A1, A36	1
A-003	A1, A11	1
A-004	A2	1
A-005	A2, A28	6 ←
A-006	A2, A28, B7	8 ←
A-007	A3	8 ←
A-008	A3	6 ←
A-009	A3, A10, A11, A19	8 ←
A-010	A11	1
A-011	A10, A11	1
A-012	A11, A1, A3 (weak)	4
<hr/>		
B-001	B51, B52, B35	1
B-002	B51, B52	1
B-003	B51, B52, B53	1
B-004	B7, B42	8 ←
B-005	B7, B27	8 ←
B-006	B7, B55	8 ←
B-007	B8	1
B-008	B8, B59	2
B-009	B44, B45, B21	6 ←
B-010	B44, B45	8 ←
B-011	B44	8 ←
B-012	B45	1

^a Interpretation: HLA phenotype is: A28, A3, B7, B44.

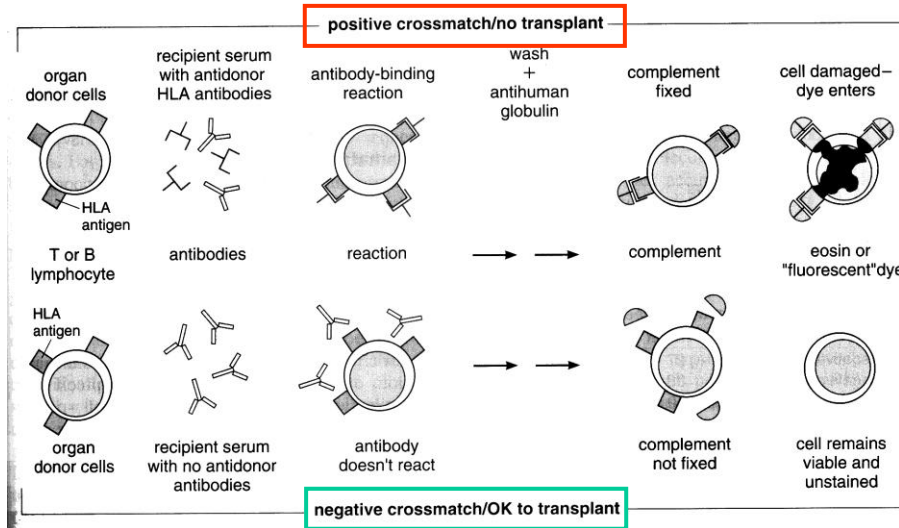
Screening nach HLA-Antikörpern mit dem Zytotoxizitätstest:

Ähnliches Verfahren wie bei der HLA-Typisierung, hier nur Verwendung von Zell Panels mit bekanntem HLA-Typ zum Austesten von Empfängerseren.

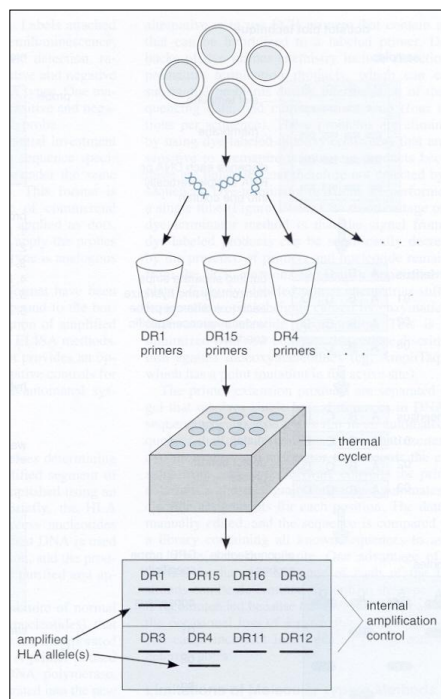


Empfänger hat HLA-A3 Antikörper

Crossmatchtestung:

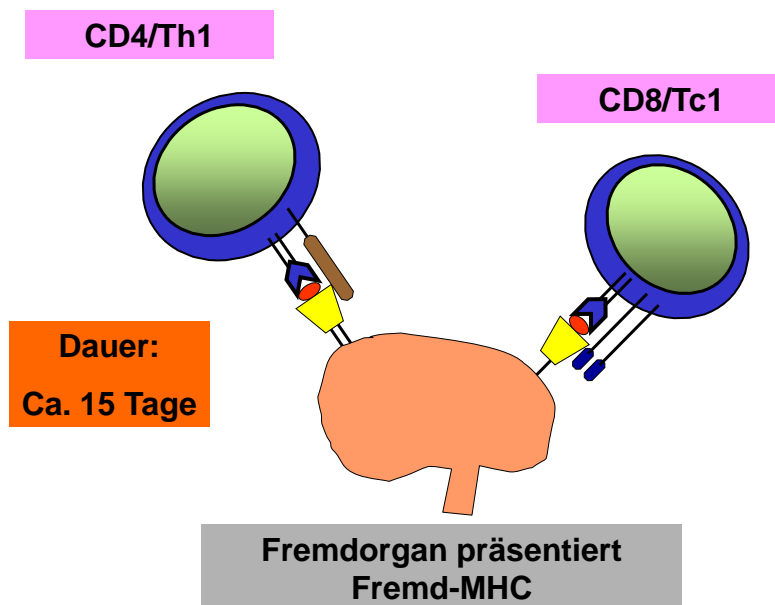


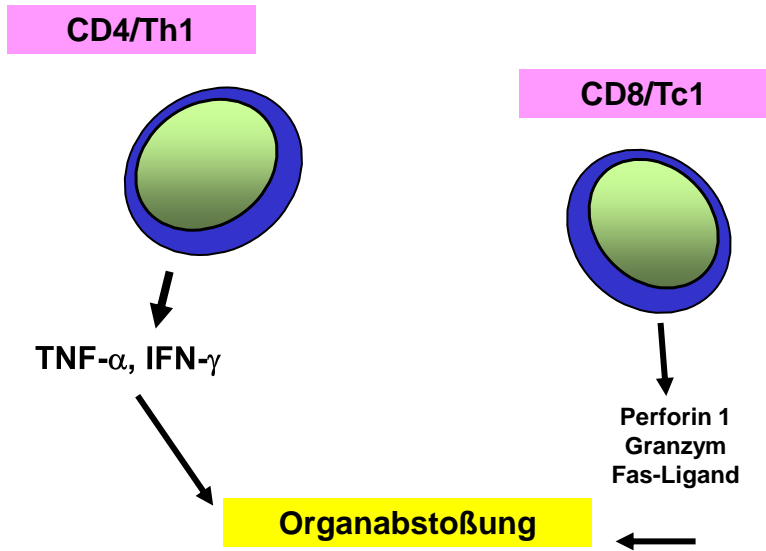
- Zellen oder Gewebe
- DNA Extraktion
- Zugabe der spezifischen HLA Primer
- Polymerase-Ketten Reaktion zur Vermehrung der DNA
- Gel-Elektrophorese



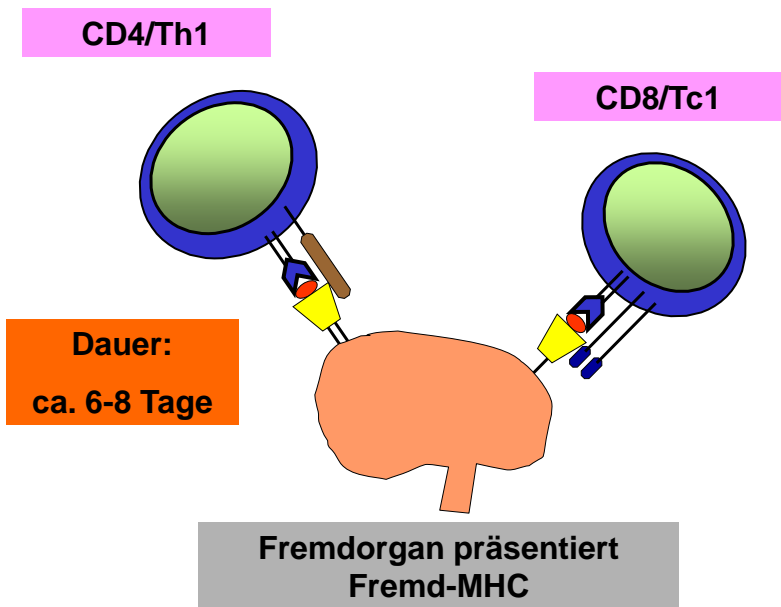
Abstoßreaktionen

Primäre Abstoßreaktion

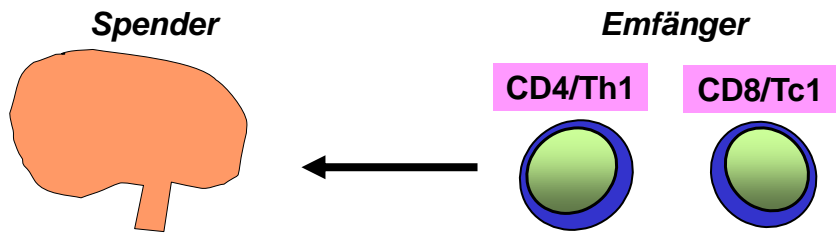




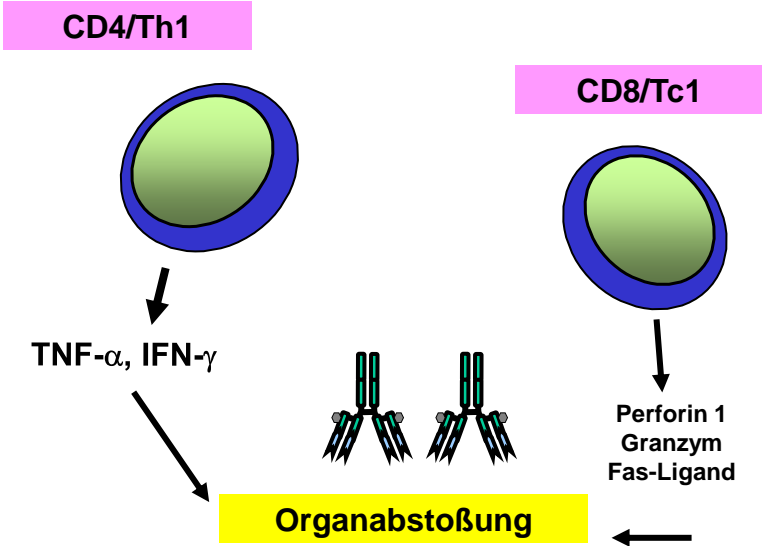
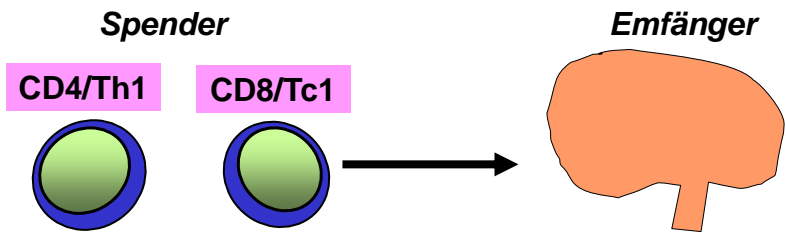
Sekundäre Abstoßungsreaktion
(nach zweiter Transplantation)



Host-versus-graft- Reaktion



Graft-versus-host- Reaktion



Nebenhistokompatibilitätsantigene

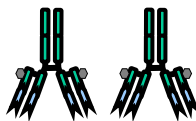
CD4/Th1

CD8/Tc1

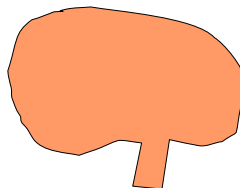
Dauer:
ca. 60 Tage

Fremdorgan präsentiert spezifische,
fremde Peptide über verwandtes MHC

Hyperakute Abstoßungsreaktion



Dauer:
Minuten bis
Stunden



Antikörper sind aus einer früheren
Sensibilisierung schon vorhanden