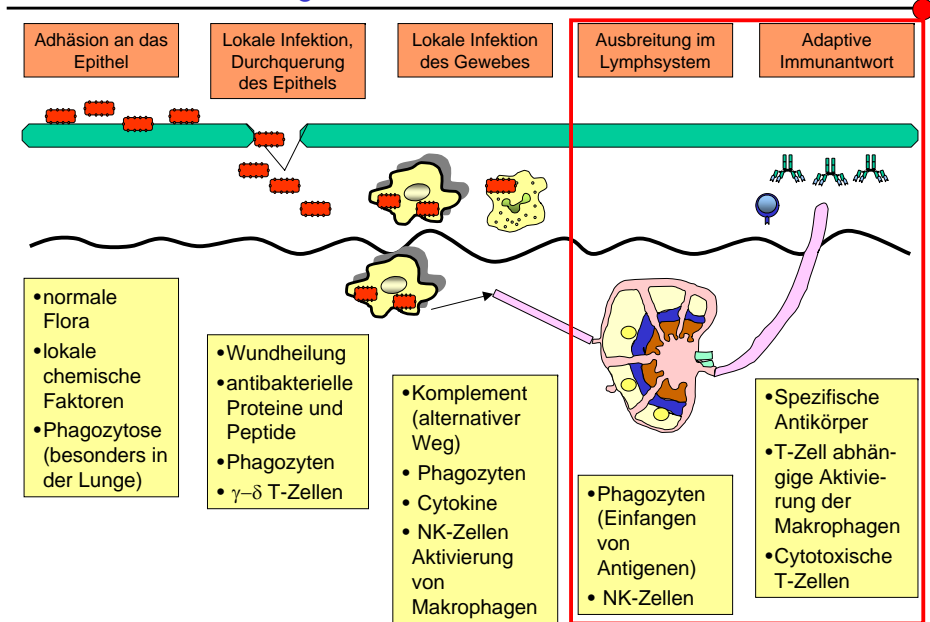


# Einführung in die Immunologie



## Immunologische Prozesse bei einer Infektion



## Spezifische Abwehr – Adaptive Immunantwort

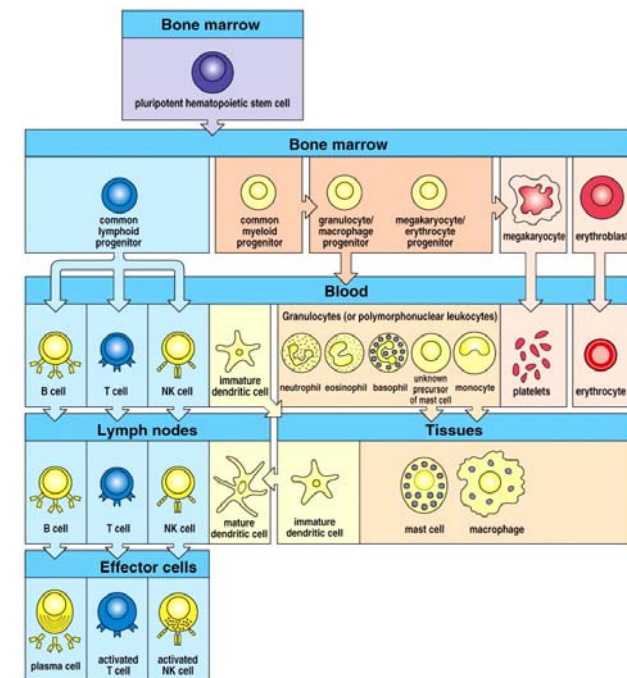
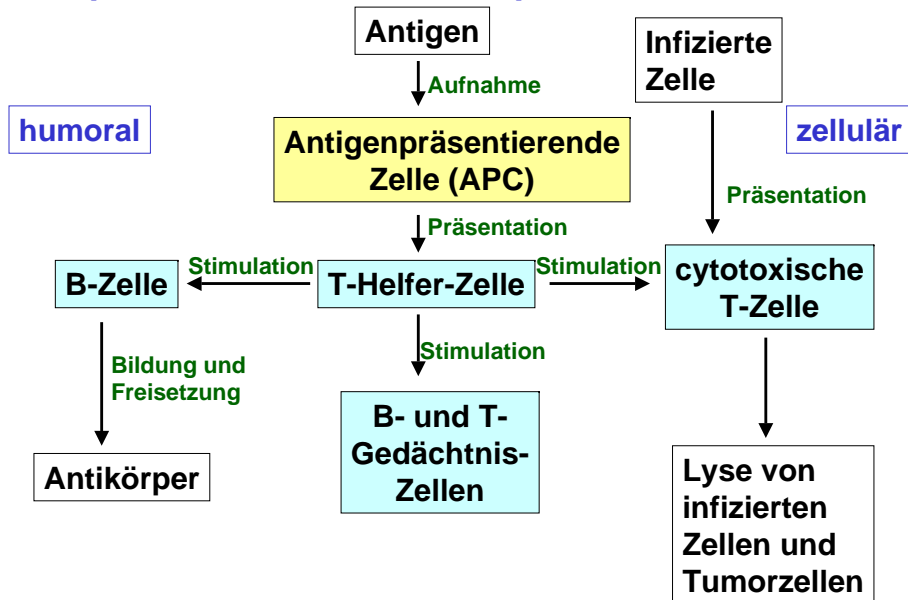


Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Lymphatische Organe I

Lymphatische Organe (strukturierte Gewebe aus lymphatischen und nicht-lymphatischen Zellen):

- Entwicklung der Lymphozyten
- Einleitung der adaptiven Immunantwort
- Überleben von Lymphozyten

Lymphatische Organe werden unterteilt in:

- zentrale (primäre) lymphatische Organe als Bildungsort der Lymphozyten
- periphere (sekundäre) lymphatische Organe (Einleitung der adaptiven Immunantwort)

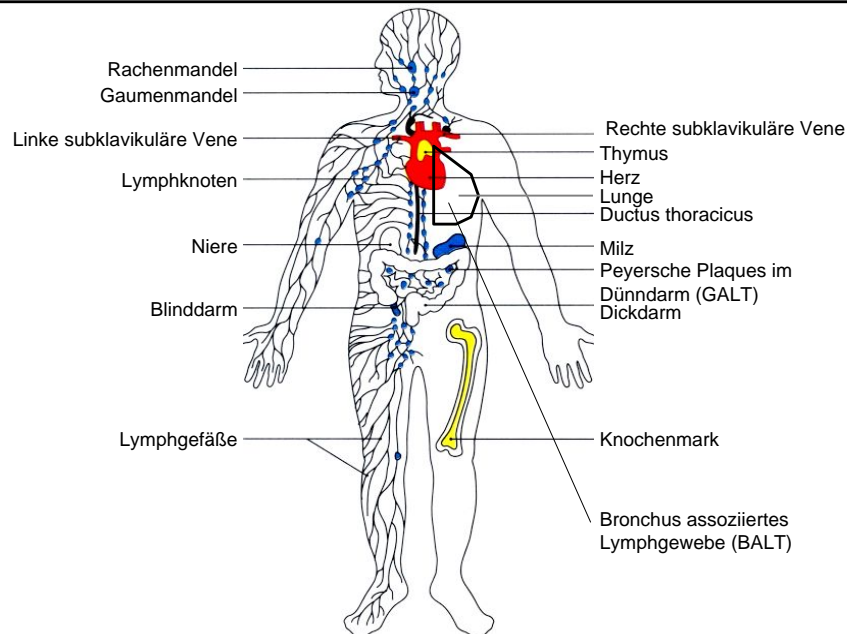
## Primäre lymphatische Organe

- B-Zellen entstehen und reifen im Knochenmark (bone-marrow)
- T-Zellen entstehen und im Knochenmark aber reifen erst im Thymus aus
- Ausgereifte B- und T-Zellen wandern über das Blut in die sek. Lymphatischen Organe, wo sie auf Antigene treffen

Antigen = urspr.: Antikörper generierend

Jetzt: Auslöser einer adaptiven Immunantwort

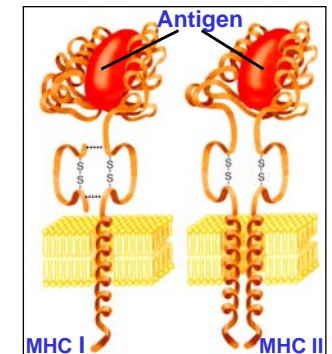
## Lymphatische Organe II



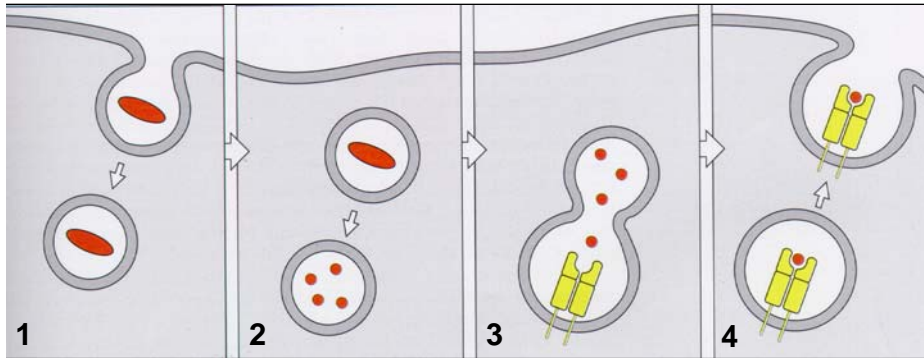
## Antigene werden als Peptide den T-Zellen durch MHC-Moleküle präsentiert

MHC = Major Histocompatibility Complex

1. Antigene werden zu Fragmenten (Peptiden) verarbeitet (**Antigenprozessierung**)
2. Die Peptide werden an der Zelloberfläche vorgezeigt (**Antigenpräsentation**)
3. Extrazelluläre Antigene werden durch **MHC II** präsentiert (auf professionellen APCs: Makrophagen, Dendritische Zellen, B-Zellen)
4. Intrazelluläre Antigene werden durch **MHC I** präsentiert (auf allen kernhaltigen Zellen)

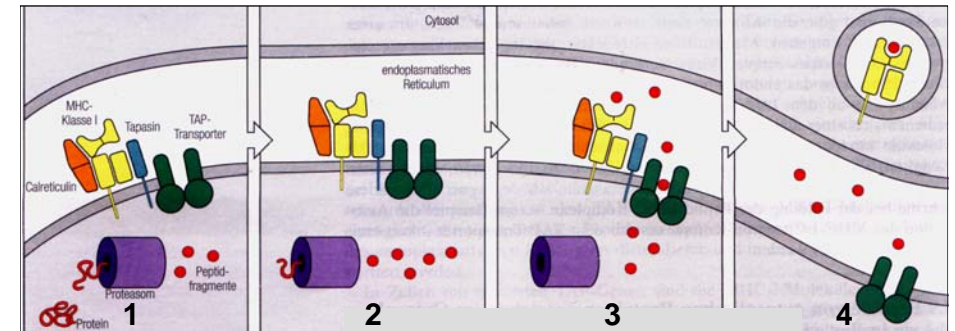


## Antigenprozessierung MHC II



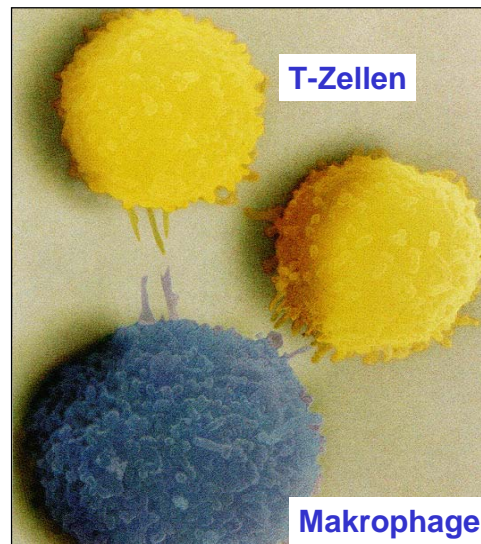
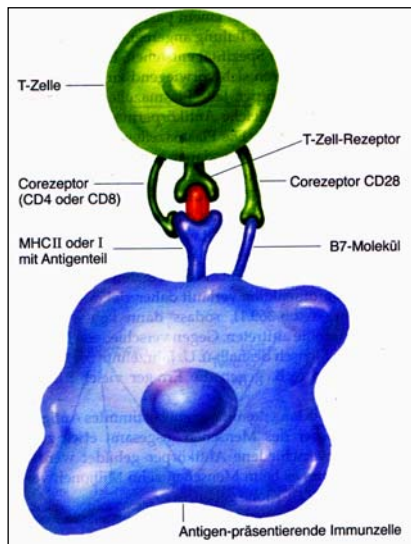
- 1) Antigen wird phagozytiert (Endosomen)
- 2) Ansäuerung des Vesikels, Aktivierung von Proteasen
- 3) MHC II-Vesikel verschmelzen mit Endosom-Vesikel
- 4) MHCII-gebundenes Peptid wird an die Oberfläche transportiert und präsentiert

## Antigenprozessierung MHC I



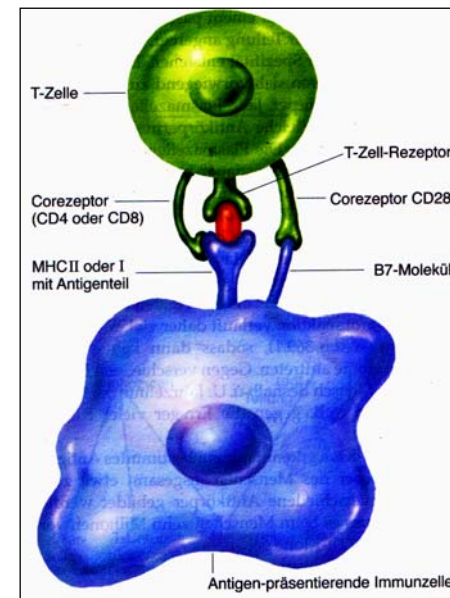
- 1) Cytoplasmatische Proteine (Stoffwechselprodukte oder virale Proteine) werden in Proteasomen fragmentiert
- 2) Das MHC I-Molekül liegt inaktiviert im ER
- 3) Peptide werden vom TAP-Transporter in das Lumen des ER transportiert
- 4) Wenn das Fragment an MHC I binden kann, löst sich dieses und wandert an die Zelloberfläche

## MHC-gebundene Peptide werden T-Zellen präsentiert



- MHC I : Corezeptor CD8 (cytotoxische T-Zellen)  
 MHC II: Corezeptor CD4 (T-Helfer-Zellen)

## Doppelte Erkennung: MHC-Peptid + MHC-Molekül – warum?



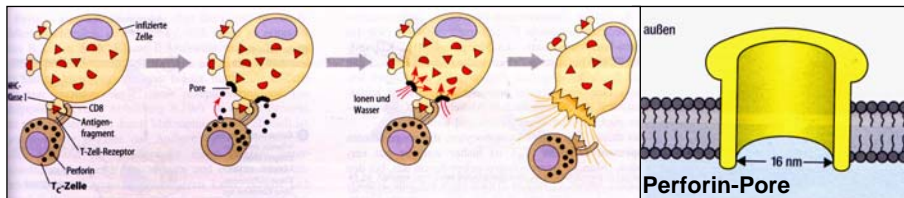
**MHC** = körpereigene Zelle/  
 körperfremde Zelle  
 (Transplantat)

**Peptid** = körpereigenes  
 oder körperfremdes Antigen

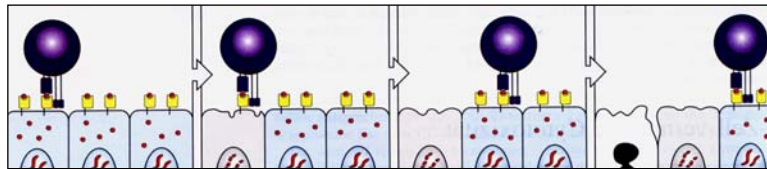
**Die T-Zell-Antwort ist MHC-abhängig**

## Wirkung der Aktivität cytotoxischer T-Zellen

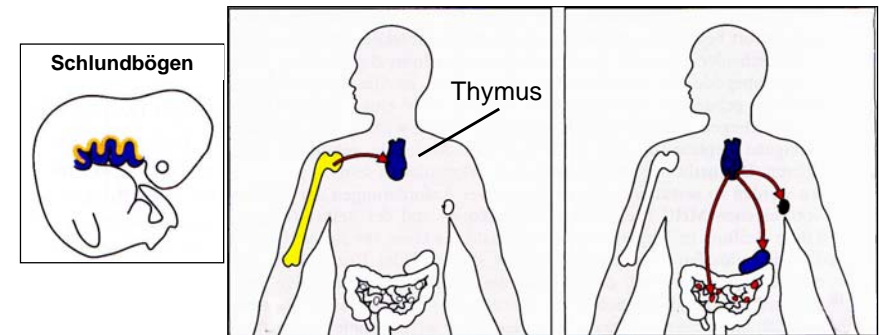
1. Zerstörung der Zielzellen durch Enzyme (Nekrose), **Perforin** und **Granzyme**



2. Induktion von **Apoptose** (programmierter Zelltod)

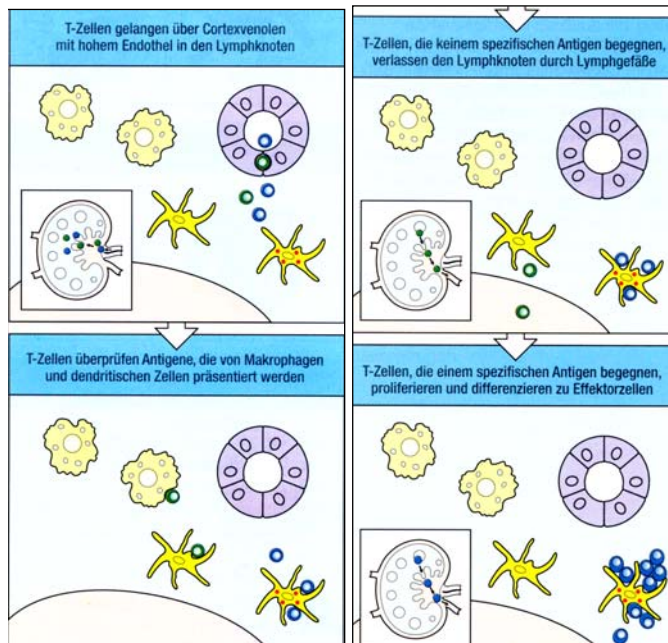


## Wie unterscheiden die T-Zellen zwischen fremden/eigenen MHC-Molekülen und fremden/eigenen MHC-Peptiden?

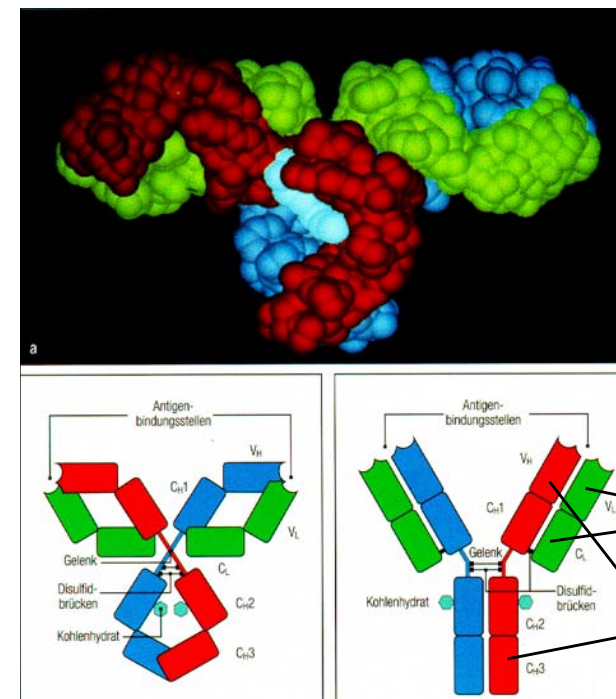


Während der Entwicklung der T-Zellen im **Thymus** werden sie positiv (Erkennung eigener MHC-Moleküle) und negativ (Selbst-Toleranz) selektiert

## Zirkulation und Aktivierung der T-Zellen



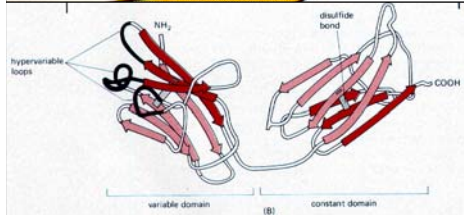
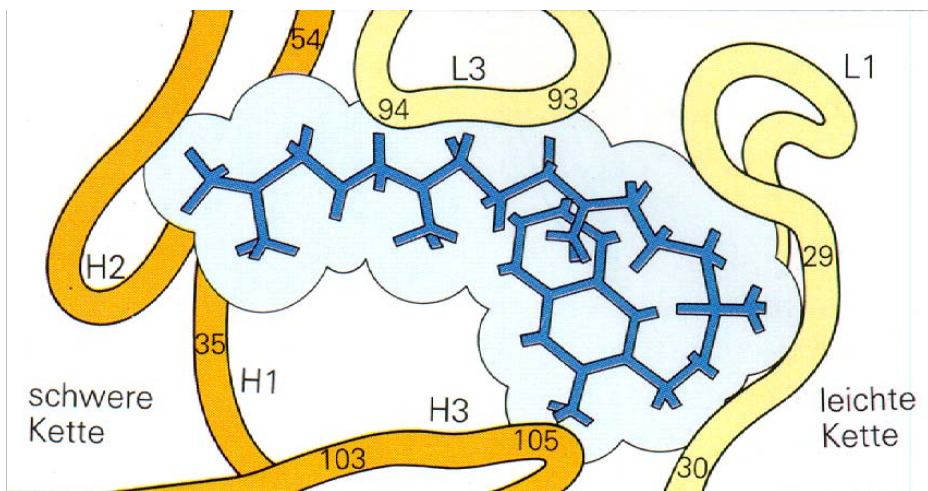
**Aktivierte Effektorzellen:**  
T-Helfer-Zellen (CD4),  
cytotoxische T-Zelle (CD8)  
Gedächtniszellen



Aufgaben der Antikörper:

- 1) Antigenbindung (variable Region), erkennt einen Antigenabschnitt (Epitop)
- 2) Effektorfunktion (konstante Region), aktiviert das Immunsystem

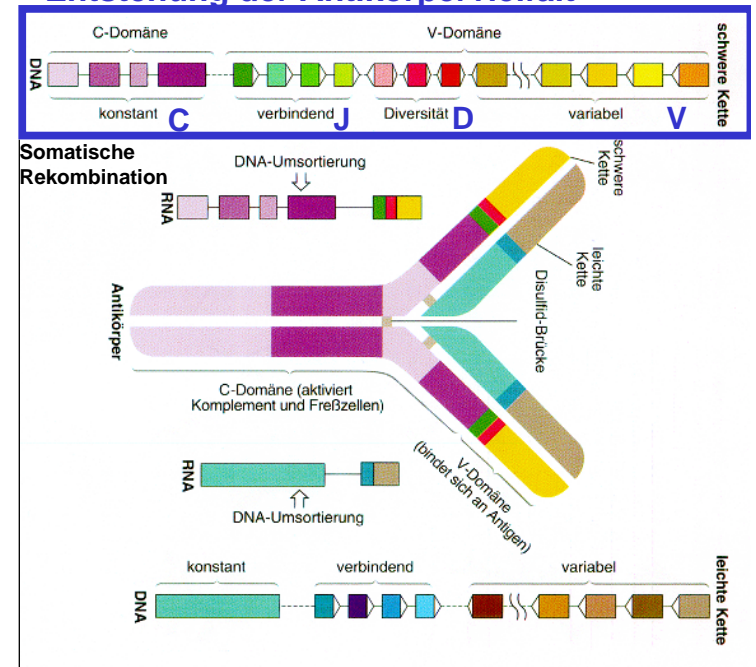
Leichte Ketten (V<sub>L</sub> und C<sub>L</sub>)  
Schwere Ketten (V<sub>H</sub> und C<sub>H</sub>)



Die 3D-Struktur, die von den hypervariablen Schleifen gebildet wird, bestimmt, welche Antigene gebunden werden können.

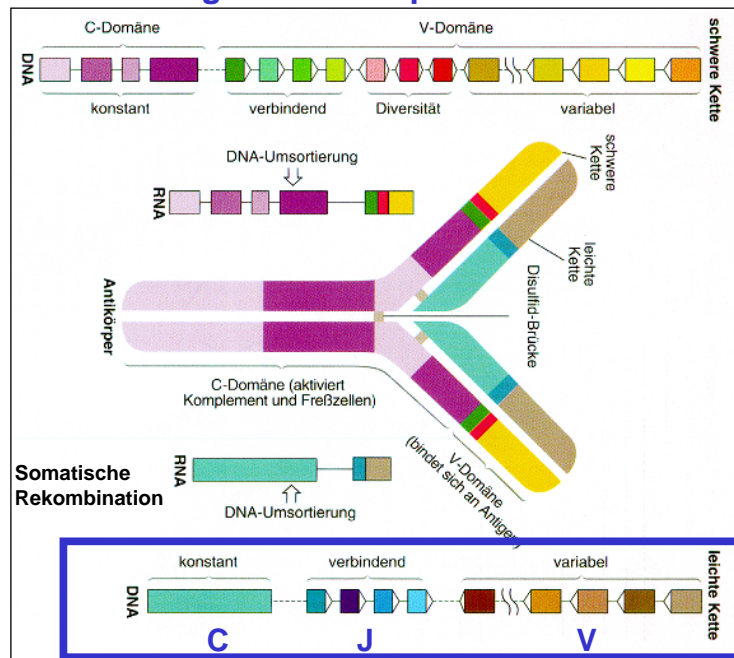
### Entstehung der Antikörpervielfalt

DNA  
↓  
RNA  
↓  
Protein



### Entstehung der Antikörpervielfalt

Protein  
↑  
RNA  
↑  
DNA



### Entstehung der Antikörpervielfalt I

1) Kombinatorische Vielfalt: Die einzelnen Gensegmente für die Domänen liegen in mehreren Kopien vor, die alle miteinander kombiniert werden können.

Schwere Kette: 51  $V_H$ -Segmente  
27  $D_H$ -Segmente  $51 \times 27 \times 6 = 8262$   
6  $J_H$ -Segmente

Leichte Kette  $\kappa$ : 40  $V_L$ -Segmente  $40 \times 5 = 200$   
5  $J_L$ -Segmente

Leichte Kette  $\lambda$ : 29  $V_L$ -Segmente  $29 \times 4 = 116$   
4  $J_L$ -Segmente

**316 leichte Ketten x 8262 schwere Ketten =  $2,5 \times 10^6$**

## Entstehung der Antikörpervielfalt II

### 2) Funktionale Vielfalt:

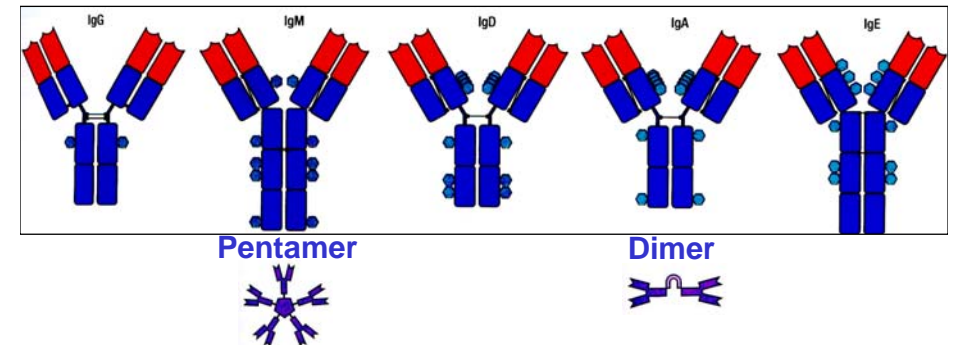
Beim Aneinanderfügen der verschiedenen Segmente werden weitere Nukleotide eingefügt.  $\frac{2}{3}$  dieser eingefügten Nukleotide machen das Antikörpermolekül funktionslos (Leserasterverschiebung).

### 3) Somatische Hypermutation:

Während der Reifung der B-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen werden bereits funktionsfähige Antikörper verändert. In den hypervariablen Schleifen treten Mutationen auf. Antikörper, die besser an ihr Antigen binden, werden selektiert (Affinitätsreifung).

## Variationen in der konstanten Region

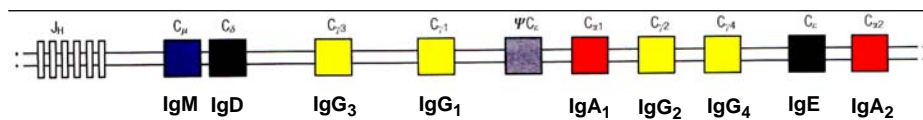
### Antikörperklassen = Immunglobulinklassen (Isotypen):



Die Isotypen unterscheiden sich:

- Anzahl der konstanten Domänen
- Position und Anzahl der Disulfidbrücken
- Anzahl und Lage der Kohlenhydrat-Seitenketten
- Vorhandensein einer Gelenkregion

### Anordnung der Gene für die konstanten Regionen

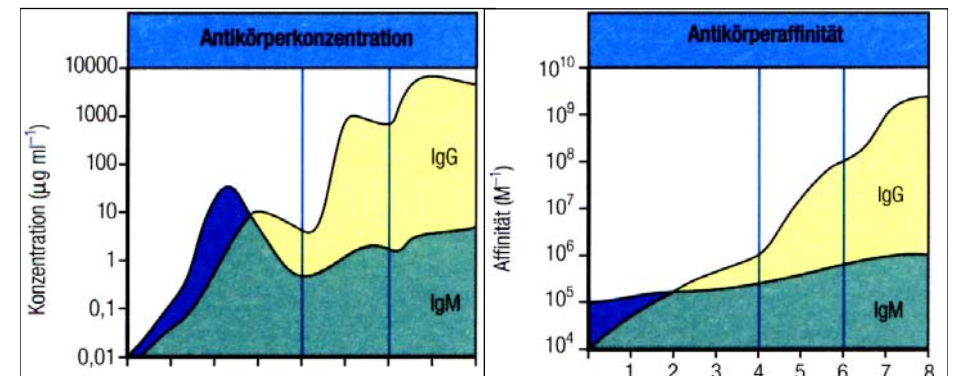


Alle Nachkommen einer B-Zelle produzieren Antikörper der gleichen Spezifität (Antigenbindungsstelle). Diese kann sich nur noch durch Hypermutation verändern.

Die Expression der Gene der konstanten Region jedoch wechselt während der Reifung der B-Zelle = Klassenwechsel (Isotyp-Switch).

Dabei werden dazwischenliegende Genabschnitte herausgenommen → Reifung kann nur in eine Richtung erfolgen.

### Isotyp-Wechsel im Verlauf einer Infektion



Mit zunehmender Dauer der Immunantwort steigt der IgG-Spiegel, IgM sinkt (**Isotypswitch**) und die Affinität (Bindungsstärke) der IgG-Antikörper nimmt zu (**Hypermutation**).

## Antikörperklassen - Funktion I

### 1) Neutralisierung (Viren, Bakterien, Toxine): IgG und IgA

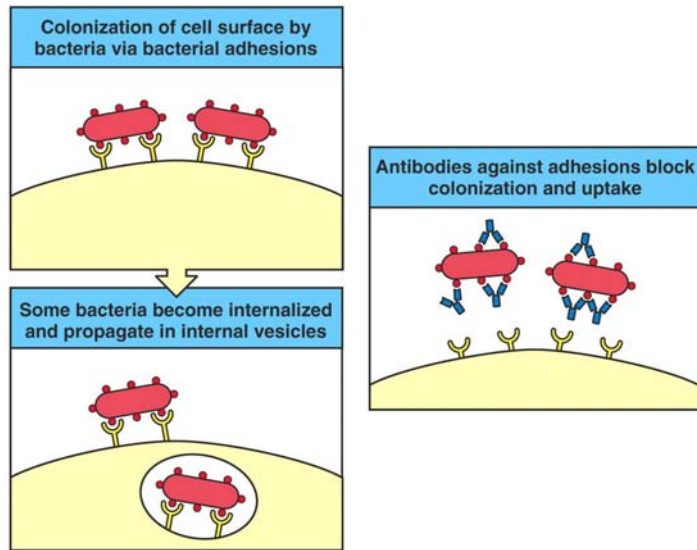


Figure 9-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Antikörperklassen - Funktion I

### 2) Opsonierung (unterstützt Phagozytose): IgG1 und IgG3

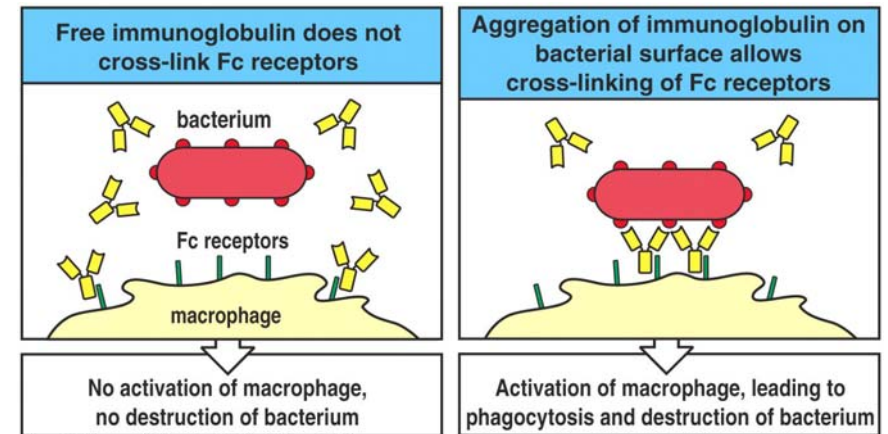


Figure 9-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Antikörperklassen - Funktion III

### 3) Komplement-Aktivierung (klassischer Weg): IgG und IgM

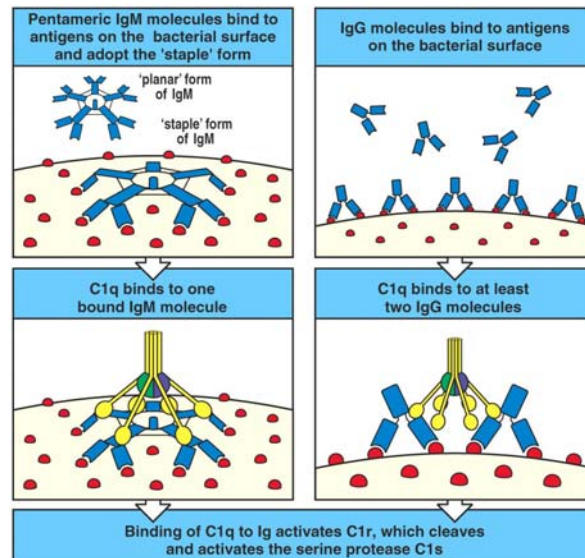


Figure 9-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Antikörperfunktion

Funktion	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Neutralisierung	+	-	++	++	-
Opsonierung	-	-	++	+	-
NK-Sensibilisierung	-	-	++	-	-
Mastzell-Sensibilisierung	-	-	-	-	+++
Komplement-Aktivierung	+++	-	+	+	-
Transport durch Epithelien	+	-	-	+++	-
Transport durch Placenta	-	-	+++	-	-
Diffusion ins Gewebe	+/-	-	+++	++	+
Serumspiegel [mg/ml]	1,5	0,04	13,5	2,1	0,005

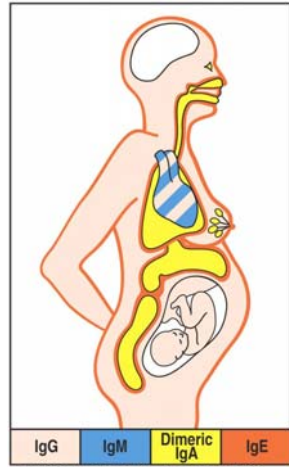
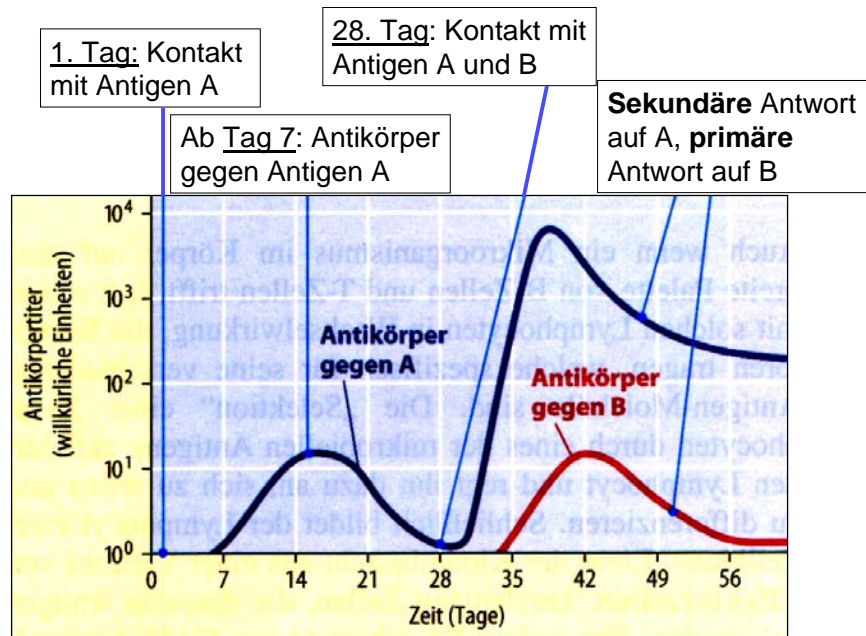


Figure 9-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

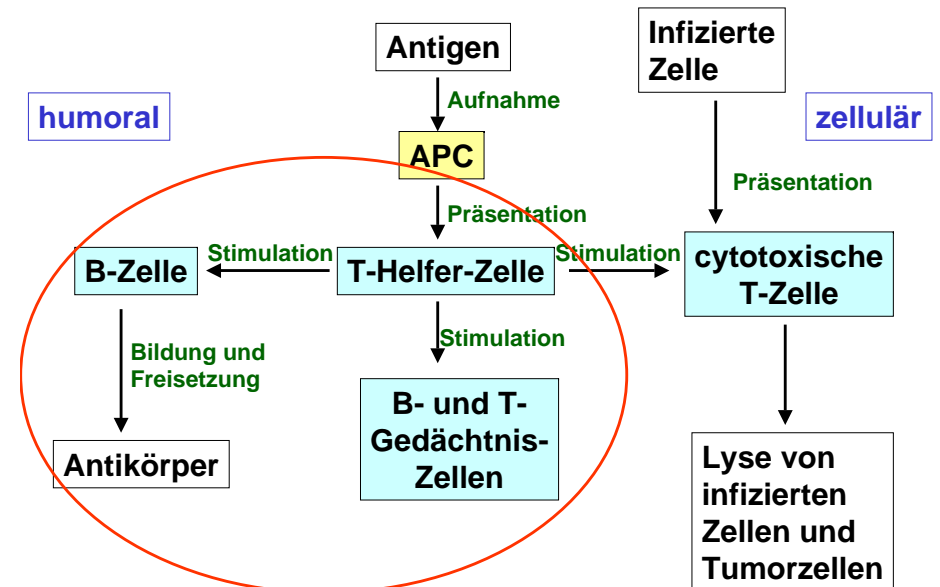
- IgG kann durch die Placenta an den Embryo weitergegeben werden
- IgG und IgM sind die dominierenden Ak-Klassen im Plasma
- IgA wird in allen Schleimhäuten sezerniert (→ Schutzbarriere)
- IgA kann mit der Muttermilch an den Säugling weitergegeben werden
- IgE findet man auf Zellen in der Haut und den Schleimhäuten

**Die Verteilung der Antikörper-Rezeptoren auf den verschiedenen Zellen des Immunsystems / der Gewebe bestimmt die Wirkung der Antikörper.**

**Das immunologische Gedächtnis**

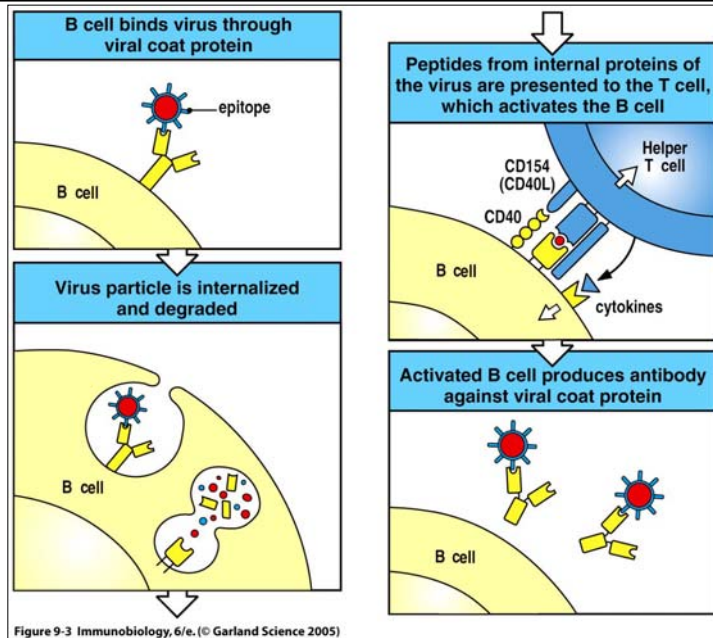


**Spezifische Abwehr – Adaptive Immunantwort**



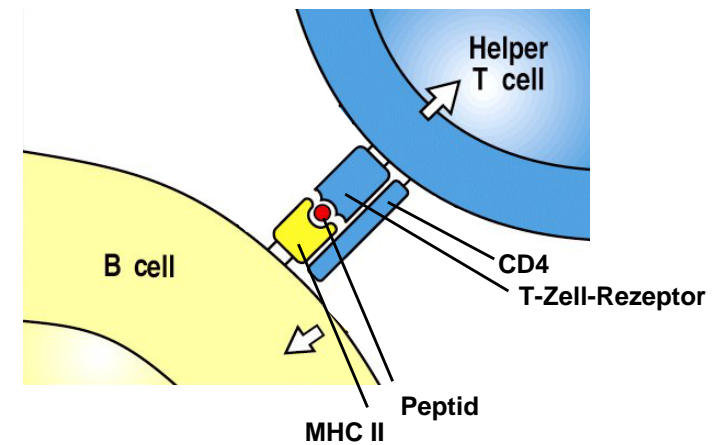


## TD-B-Zell-Aktivierung I

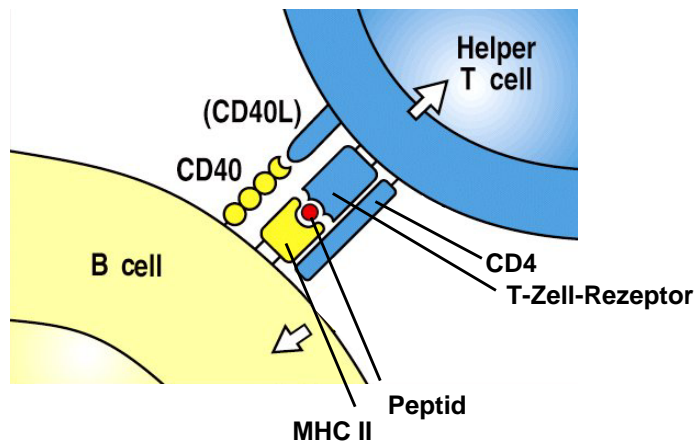


## TD-B-Zell-Aktivierung II

**Linked recognition** = T-Zelle und B-Zelle erkennen das gleiche Antigen

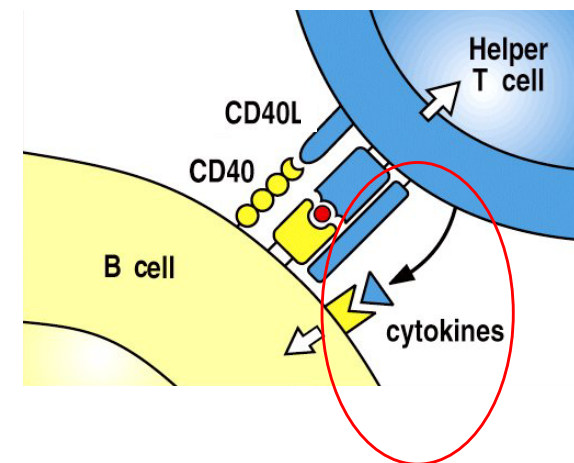


## TD-B-Zell-Aktivierung II



## TD-B-Zell-Aktivierung II

**Linked recognition** = T-Zelle und B-Zelle erkennen das gleiche Antigen



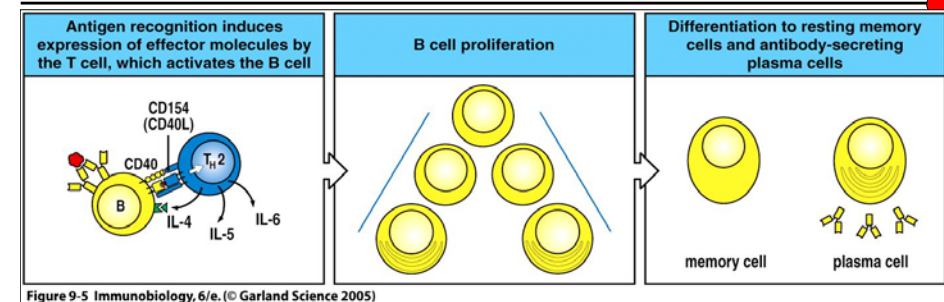
Eine T-Zelle exprimiert die co-stimulatorischen Signale erst, wenn sie ihrerseits durch eine professionelle Antigen-präsentierende Zelle (APC) spezifisch aktiviert worden ist (Dendritische Zellen, Makrophagen).

## Zusammenfassung: TD-B-Zell-Aktivierung

### Signale für die B-Zell-Aktivierung:

- 1) Bindung eines Antigens über den BCR (B-Zell-Rezeptor = membranständiges Immunglobulin)
- 2) Signale der T-Zelle, die das MHC-II-präsentierte Peptid mittels TCR und Corezeptor CD4 erkennt:
  - Stimulation des CD40 (B-Zelle) durch CD40-Ligand (T-Zelle)
  - Cytokine
  - Weitere co-stimulatorische Signale

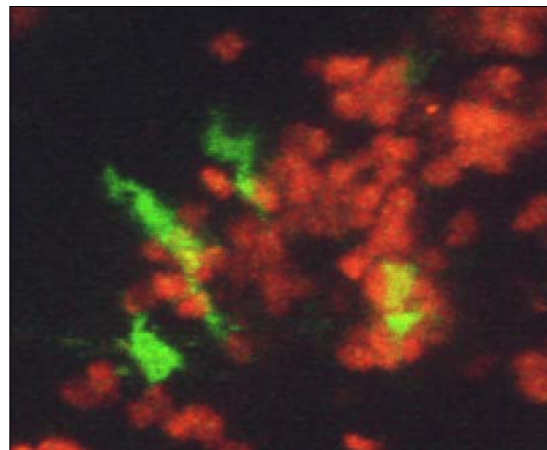
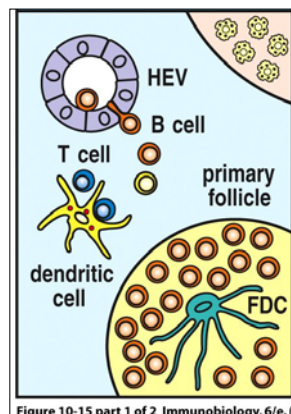
## TD-B-Zell-Aktivierung III



- Cytokine (Botenstoffe) aus der Th-Zelle bewirken
  - Die Proliferation der B-Zelle
  - Den Isotyp-Switch (Klassenwechsel)
- B-Zellen werden nach der Aktivierung zu
  - B-Gedächtnis-Zellen
  - Antikörper-sezierenden Plasmazellen

## Primäre humorale Immunantwort I

T-Zellen werden von Dendritischen Zellen in Lymphknoten gelockt und aktiviert, wenn sie das präsentierte Antigen erkennen.

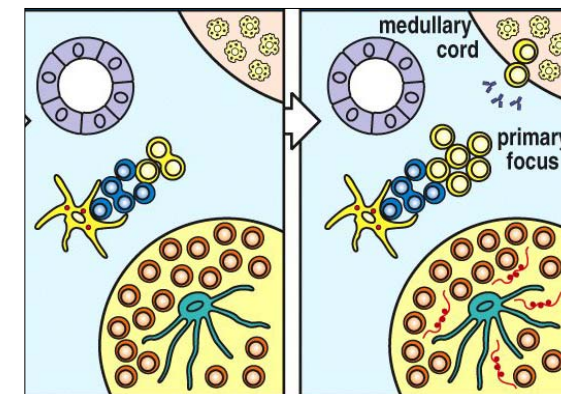


© Nature Immunology 7(2006), 329-332  
grün = Dendritische Zellen  
rot = T-Zellen

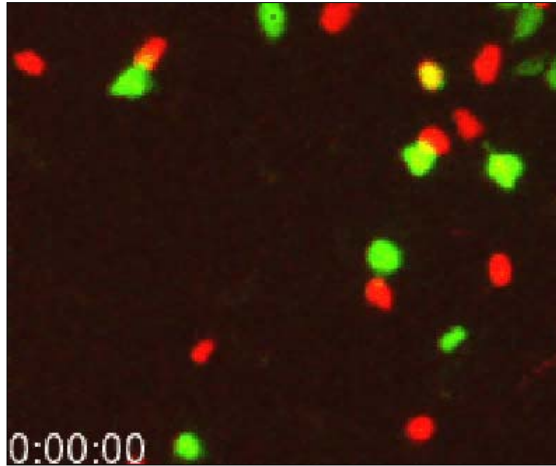
## Primäre humorale Immunantwort II

B-Zellen, die ein spezifisches Antigen treffen und in der T-Zell-Zone auf passende aktivierte T-Zellen treffen bilden zusammen mit diesen T-Zellen einen sog. **Primärfocus**, in dem beide Zelltypen proliferieren.

Die B-Zellen → **Plasmazellen** (Antikörperproduktion, Isotyp-switch).



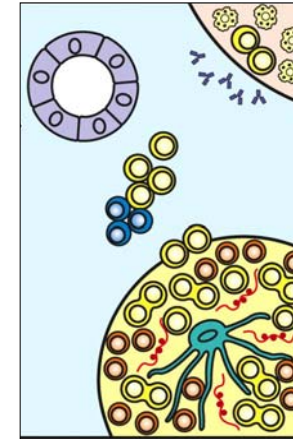
## Primärfocus



© Nature Immunology 7(2006), 329-332

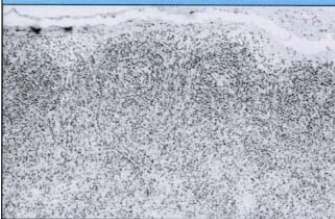
grün = T-Zellen  
rot = B-Zellen

Einige B- und T-Zellen verlassen die Primär-Foci und wandern in einen primären Lymph-Follikel, wo sie Keimzentren bilden. Die B-Zellen proliferieren rasch und durchlaufen die somatische Hypermutation.



## T-Zell-Defekte können zu niedrigen Antikörperspiegeln führen

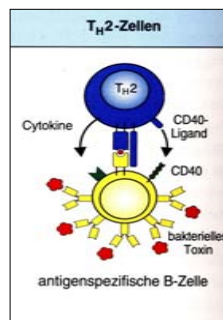
Lymphknoten eines Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom (Keimzentren fehlen)



Lymphknoten mit Keimzentren



Aufgrund mangelnder Stimulation durch T-Zellen (Defekt im CD40-Liganden) können sich weder Keimzentren bilden, noch die B-Zellen sich vermehren oder einen Isotyp-Wechsel durchführen.



### Die Folge:

B-Zellen bilden nur IgM und IgD →  
Hohe Anfälligkeit für Infektionen durch extrazelluläre Krankheitserreger.