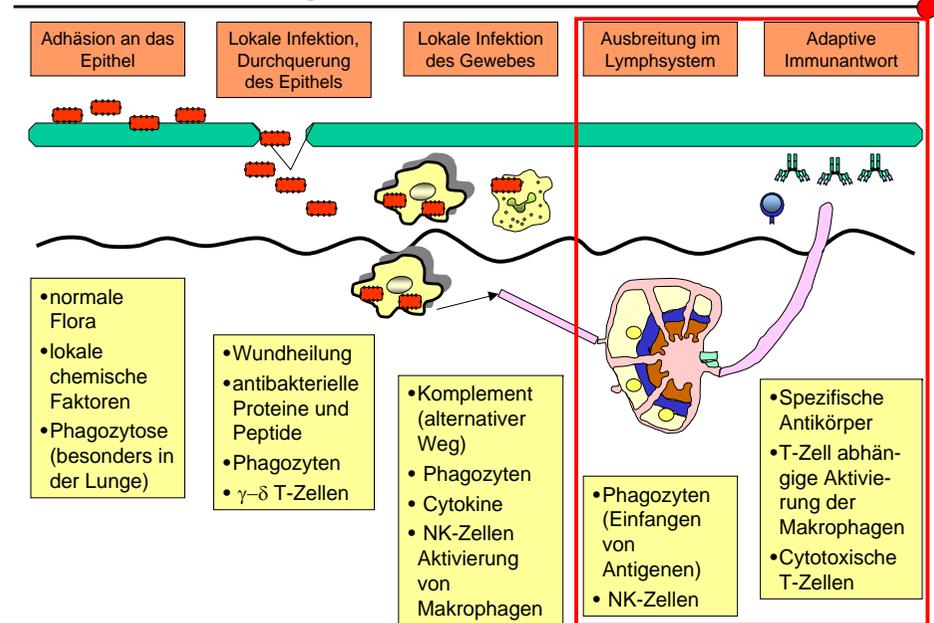


Einführung in die Immunologie



Immunologische Prozesse bei einer Infektion



Spezifische Abwehr – Adaptive Immunantwort

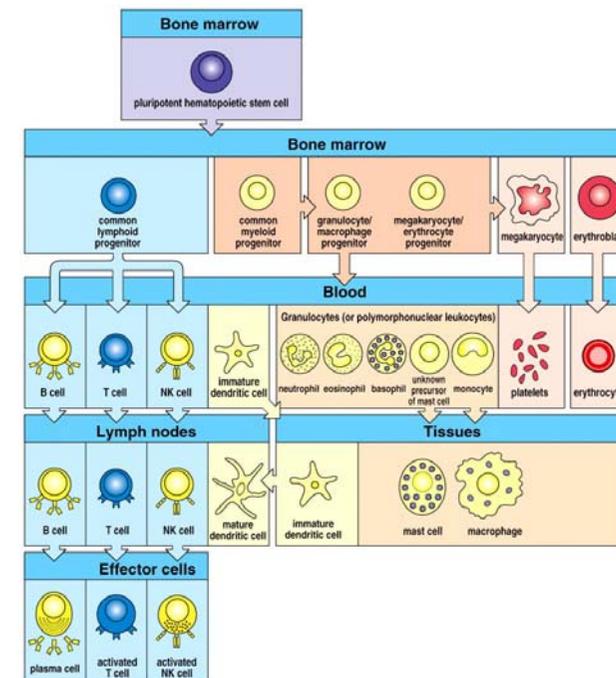
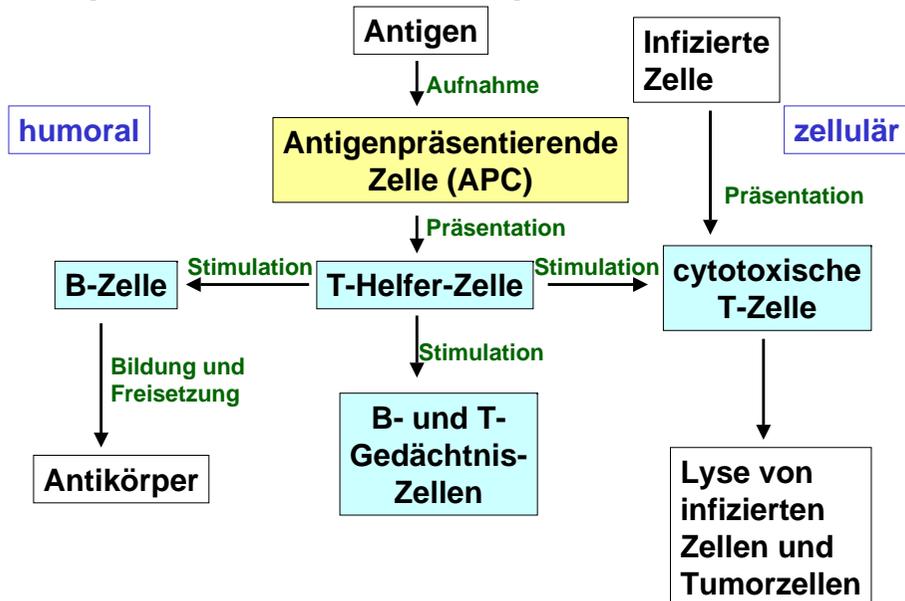


Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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)

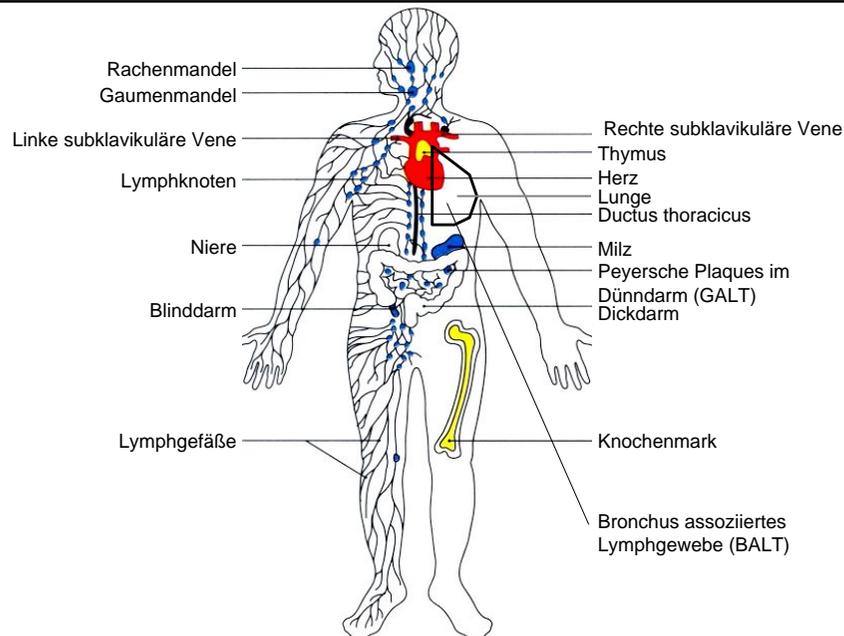
Primäre lymphatische Organe

- 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

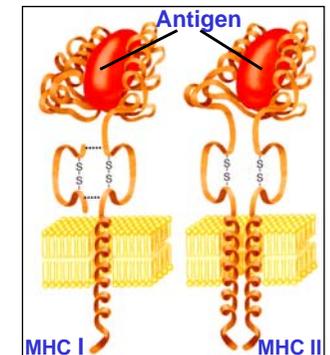
Lymphatische Organe II



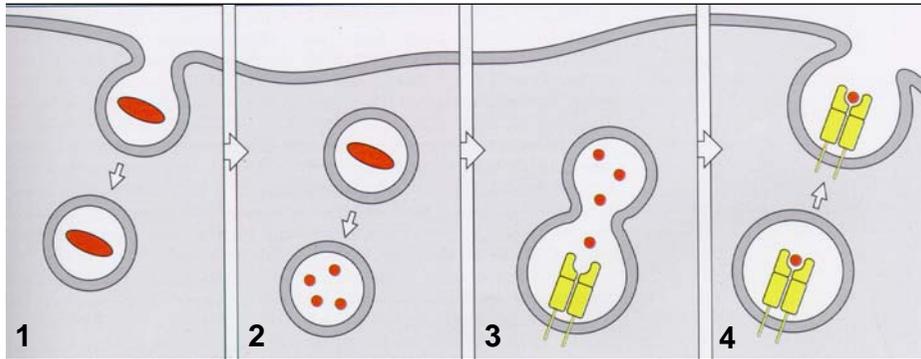
Antigene werden als Peptide den T-Zellen durch MHC-Moleküle präsentiert

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)

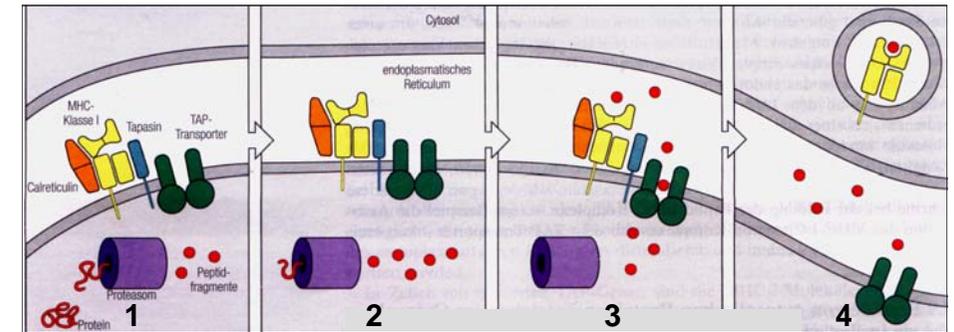


Antigenprozessierung MHC II



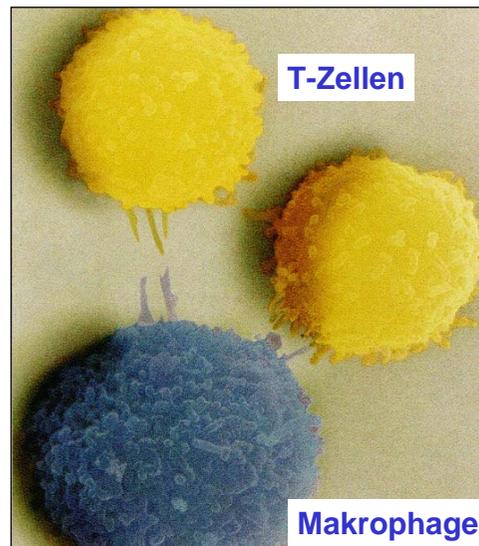
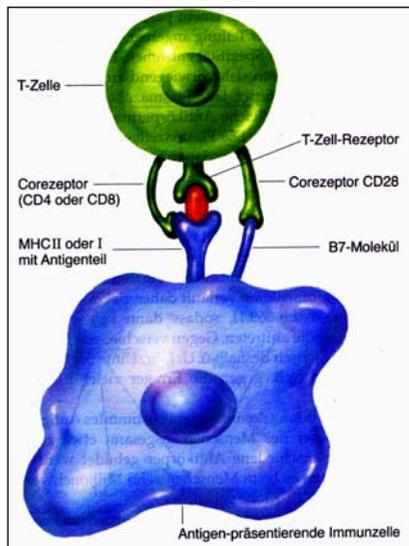
- 1) Antigen wird phagozytiert (Endosomen)
- 2) Ansäuerung des Vesikels, Aktivierung von Proteasen
- 3) MHC II-Vesikel verschmelzen mit Endosom-Vesikel
- 4) MHCII-gebundenes Peptid wird an die Oberfläche transportiert und präsentiert

Antigenprozessierung MHC I



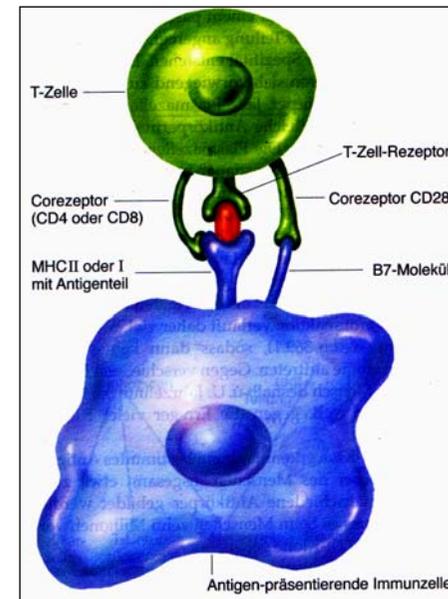
- 1) Cytoplasmatische Proteine (Stoffwechselprodukte oder virale Proteine) werden in Proteasomen fragmentiert
- 2) Das MHC I-Molekül liegt inaktiviert im ER
- 3) Peptide werden vom TAP-Transporter in das Lumen des ER transportiert
- 4) Wenn das Fragment an MHC I binden kann, löst sich dieses und wandert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



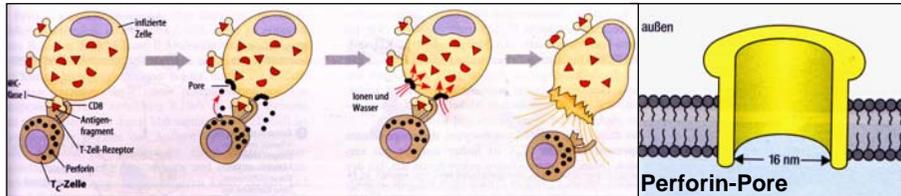
MHC = körpereigene Zelle/
 körperfremde Zelle
 (Transplantat)

Peptid = körpereigenes
 oder körperfremdes Antigen

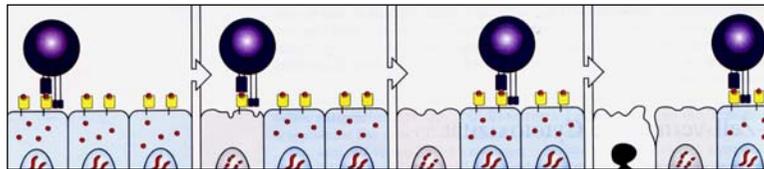
Die T-Zell-Antwort ist MHC-abhängig

Wirkung der Aktivität cytotoxischer T-Zellen

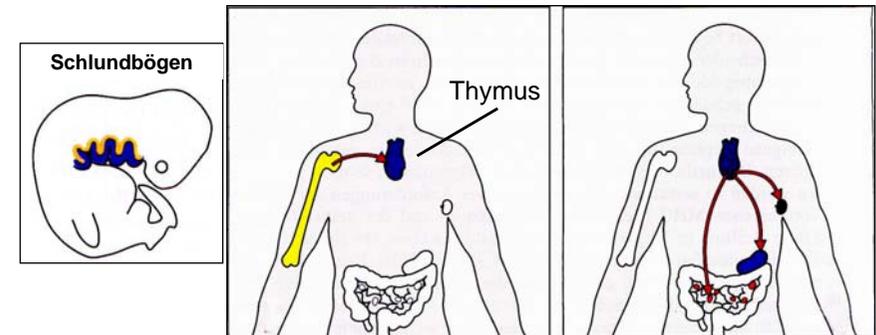
1. Zerstörung der Zielzellen durch Enzyme (Nekrose), **Perforin** und **Granzyme**



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

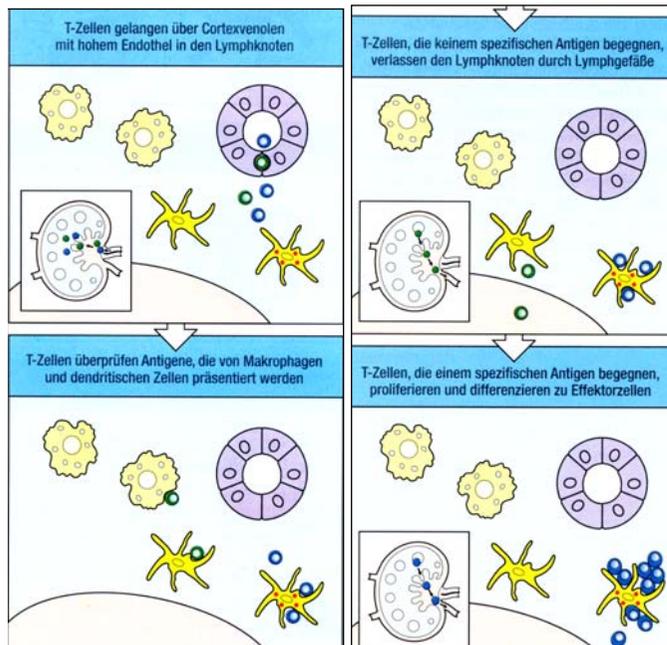


Wie unterscheiden die T-Zellen zwischen fremden/eigenen MHC-Molekülen und fremden/eigenen MHC-Peptiden?

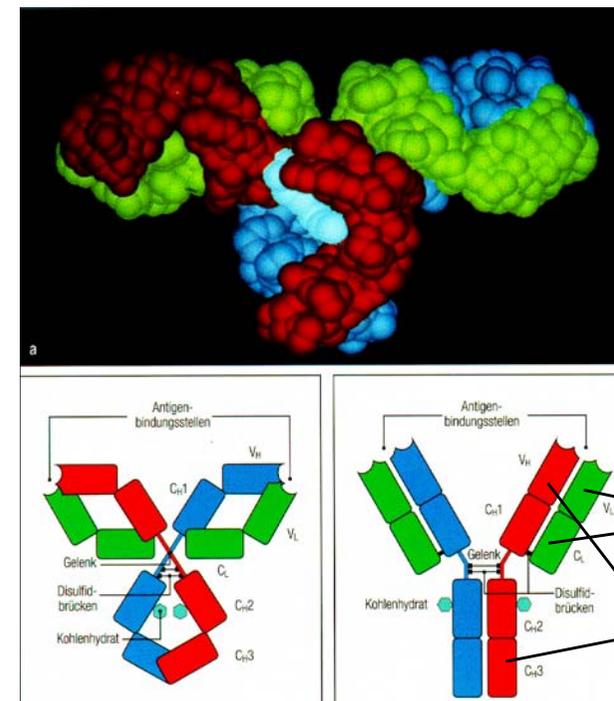


Während der Entwicklung der T-Zellen im **Thymus** werden sie positiv (Erkennung eigener MHC-Moleküle) und negativ (Selbst-Toleranz) selektiert

Zirkulation und Aktivierung der T-Zellen



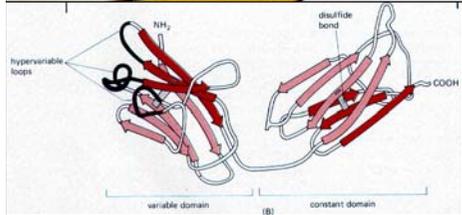
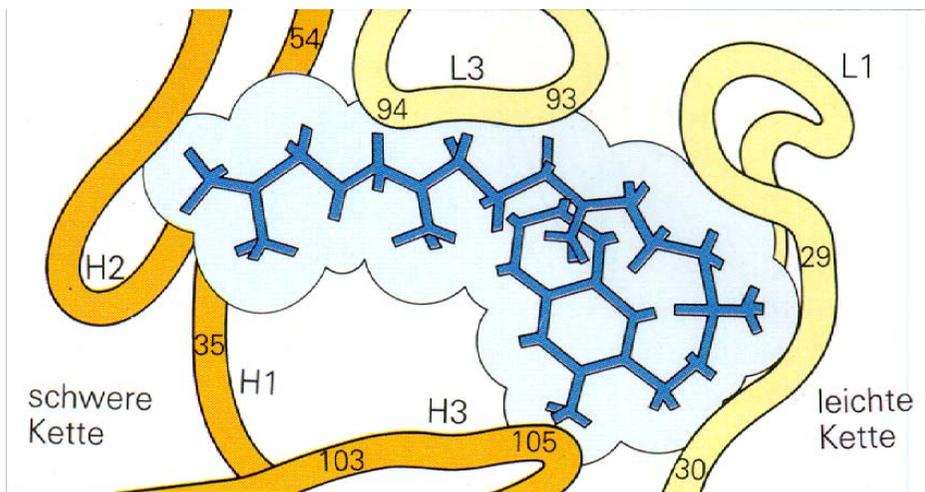
Aktivierte Effektorzellen:
T-Helfer-Zellen (CD4),
cytotoxische T-Zelle (CD8)
Gedächtniszellen



Aufgaben der Antikörper:

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

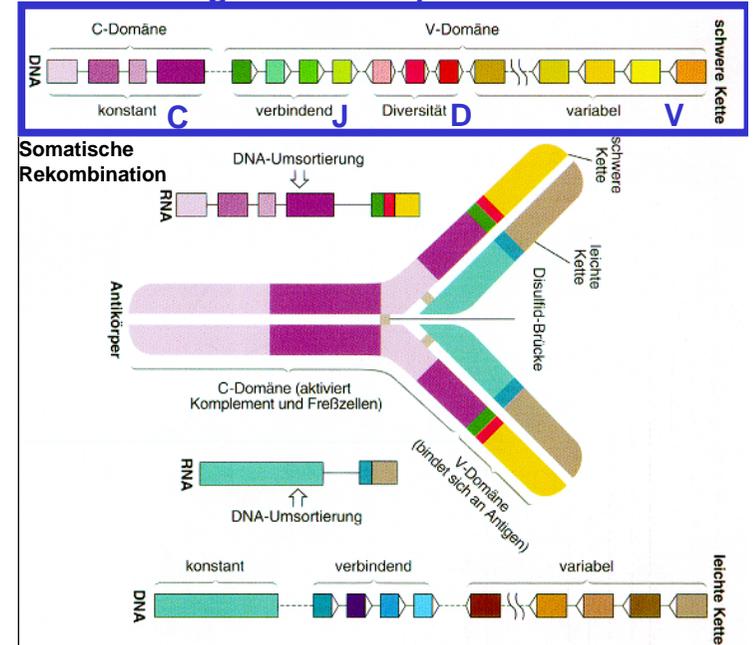
Leichte Ketten (VL und CL)
Schwere Ketten (VH und CH)



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

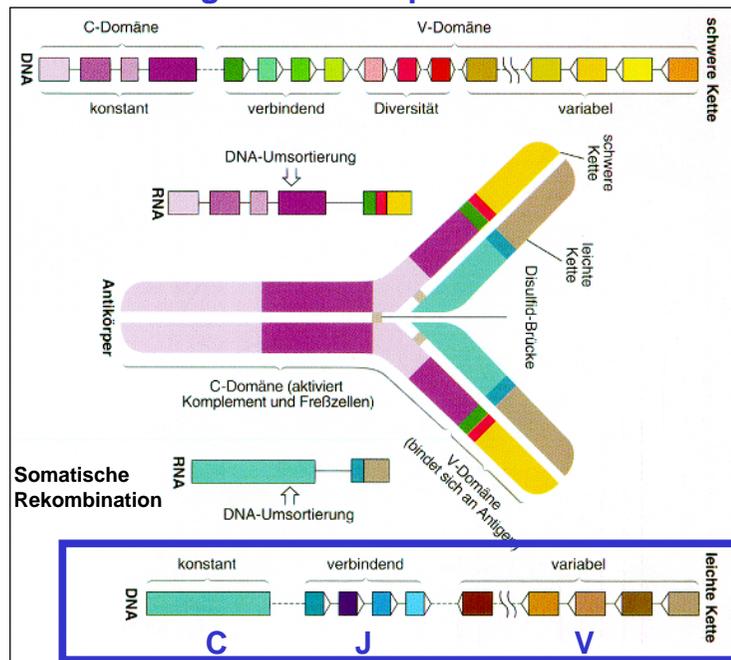
Entstehung der Antikörpervielfalt

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 x 27 x 6 = 8262**
6 J_H-Segmente

Leichte Kette κ: 40 V_L-Segmente **40 x 5 = 200**
5 J_L-Segmente

Leichte Kette λ: 29 V_L-Segmente **29 x 4 = 116**
4 J_L-Segmente

316 leichte Ketten x 8262 schwere Ketten = 2,5 x 10⁶

Entstehung der Antikörpervielfalt II

2) Funktionale Vielfalt:

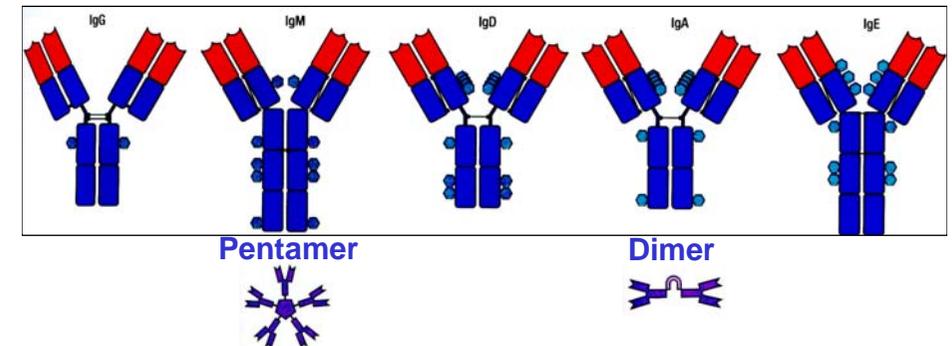
Beim Aneinanderfügen der verschiedenen Segmente werden weitere Nukleotide eingefügt. $\frac{2}{3}$ dieser eingefügten Nukleotide machen das Antikörpermolekül funktionslos (Leserasterverschiebung).

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

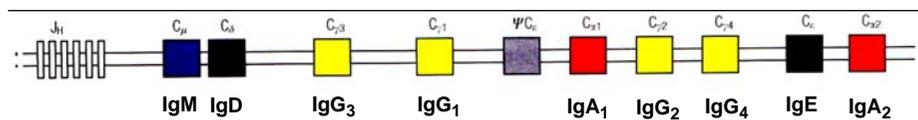
Antikörperklassen = Immunglobulinklassen (Isotypen):



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

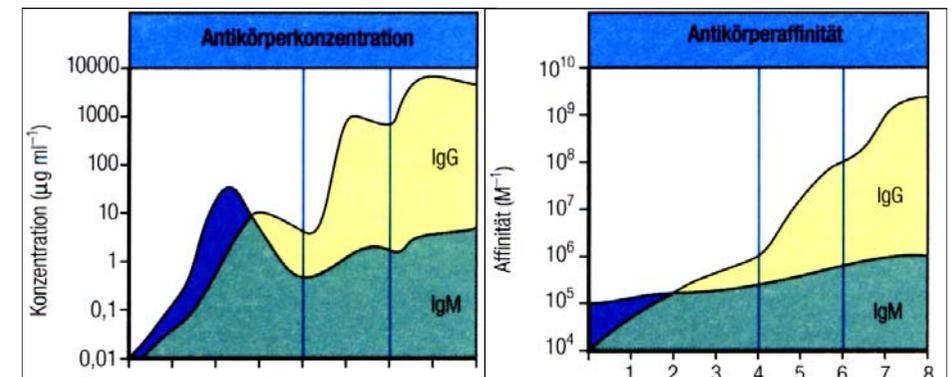


Alle Nachkommen einer B-Zelle produzieren Antikörper der gleichen Spezifität (Antigenbindungsstelle). Diese kann sich nur noch durch Hypermutation verändern.

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

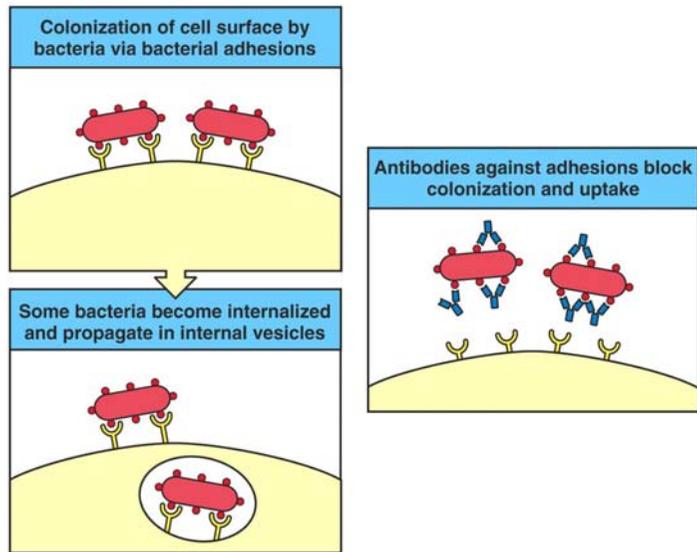


Figure 9-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antikörperklassen - Funktion I

2) Opsonierung (unterstützt Phagozytose): IgG1 und IgG3

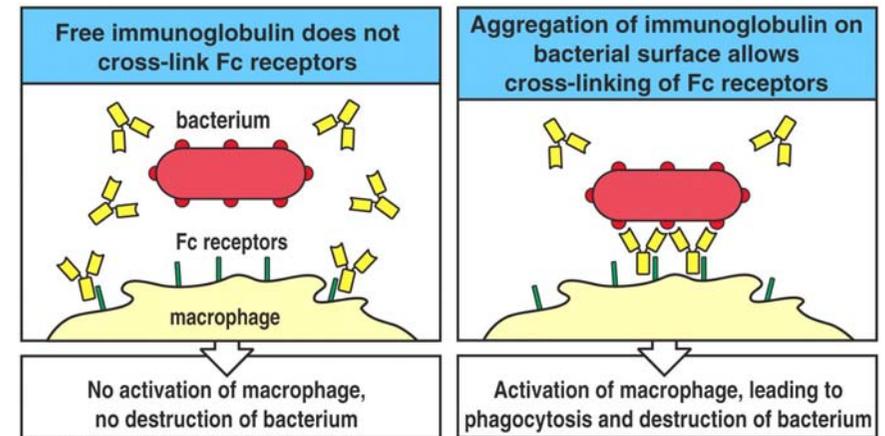


Figure 9-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antikörperklassen - Funktion III

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

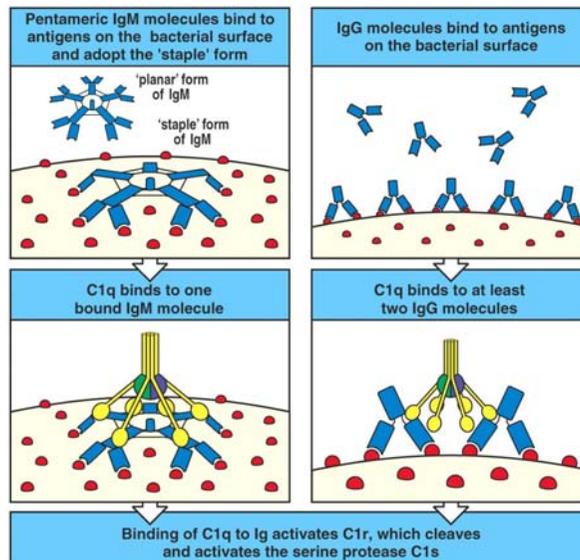


Figure 9-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

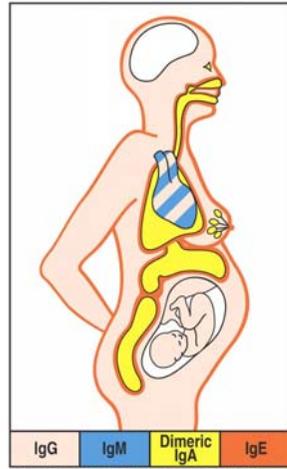
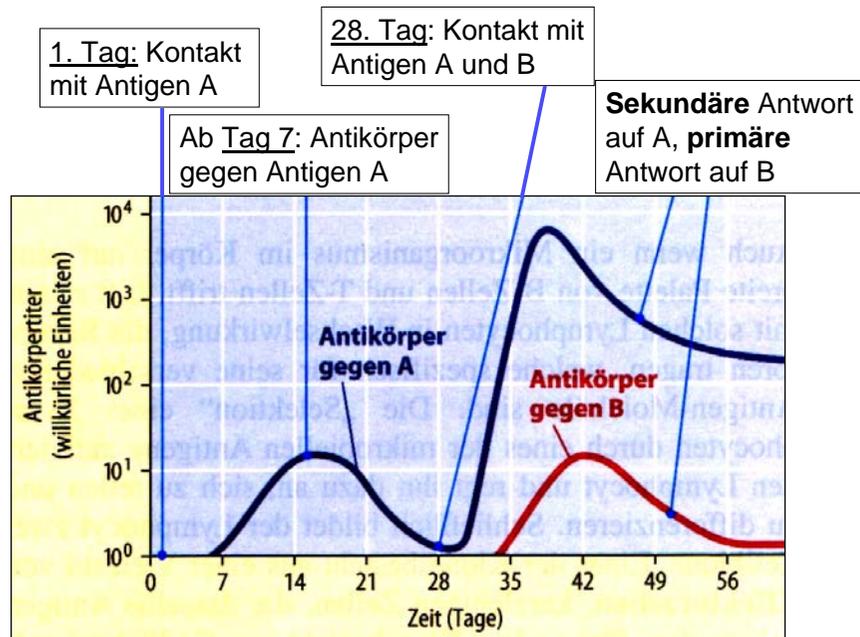


Figure 9-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

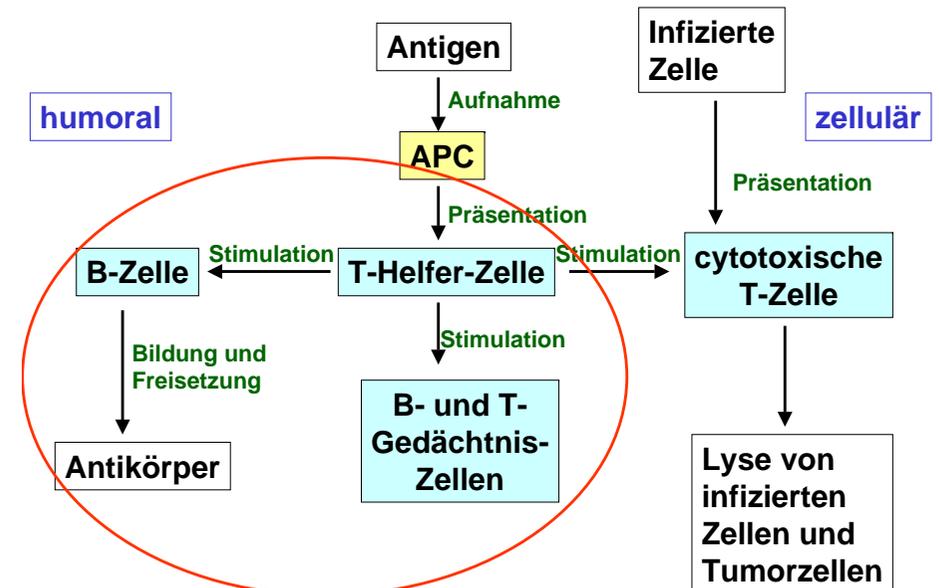
- IgG kann durch die Placenta an den Embryo weitergegeben werden
- IgG und IgM sind die dominierenden Ak-Klassen im Plasma
- IgA wird in allen Schleimhäuten sezerniert (→ Schutzbarriere)
- IgA kann mit der Muttermilch an den Säugling weitergegeben werden
- IgE findet man auf Zellen in der Haut und den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

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

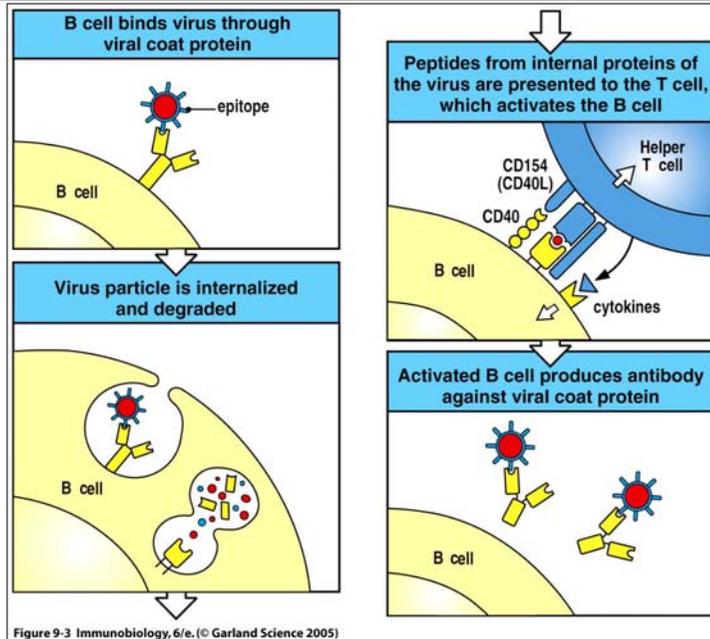
Das immunologische Gedächtnis



Spezifische Abwehr – Adaptive Immunantwort

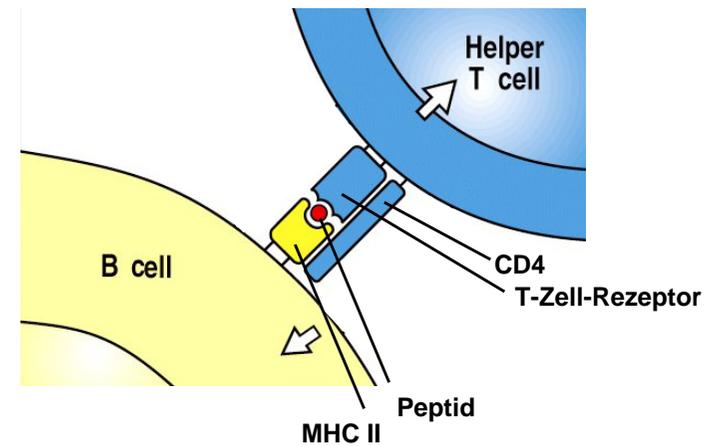


TD-B-Zell-Aktivierung I

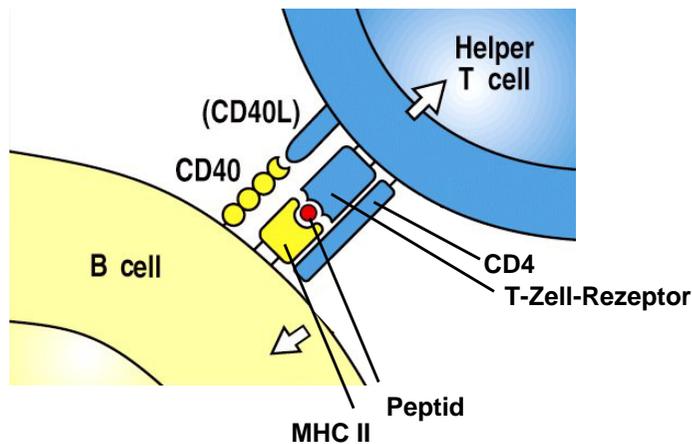


TD-B-Zell-Aktivierung II

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

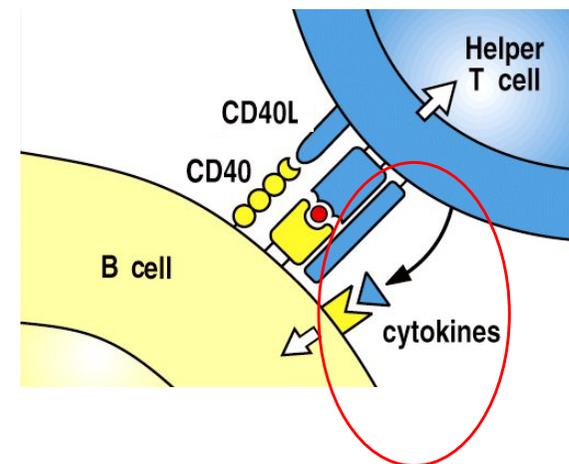


TD-B-Zell-Aktivierung II



TD-B-Zell-Aktivierung II

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



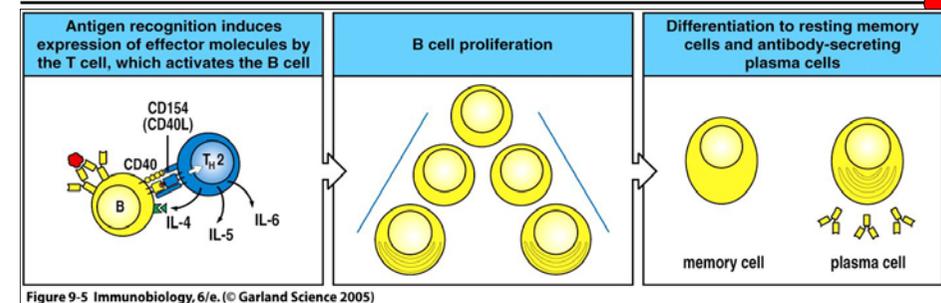
Eine T-Zelle exprimiert die co-stimulatorischen Signale erst, wenn sie ihrerseits durch eine professionelle Antigen-präsentierende Zelle (APC) spezifisch aktiviert worden ist (Dendritische Zellen, Makrophagen).

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

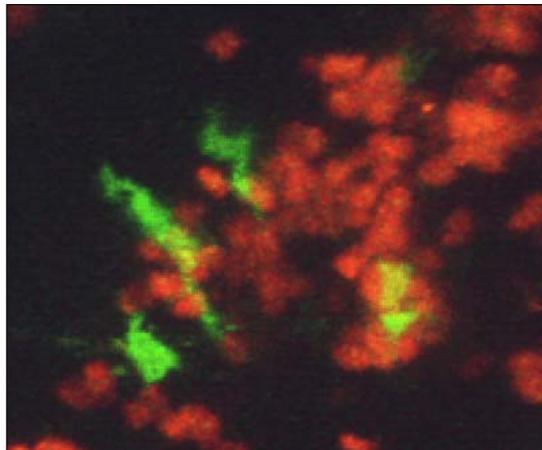
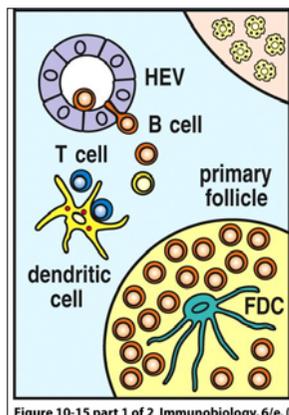
TD-B-Zell-Aktivierung III



- 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-sezernierenden Plasmazellen

Primäre humorale Immunantwort I

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

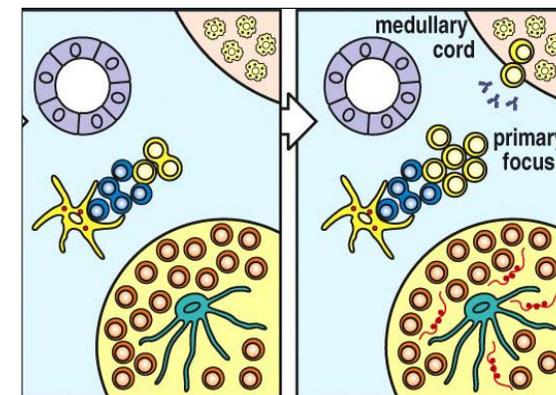


© Nature Immunology 7(2006), 329-332
grün = Dendritische Zellen
rot = T-Zellen

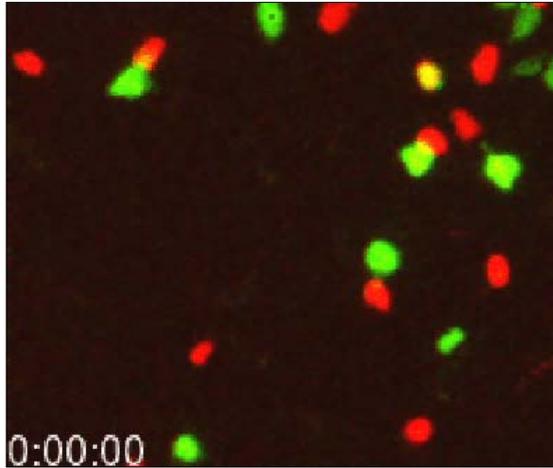
Primäre humorale Immunantwort II

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).



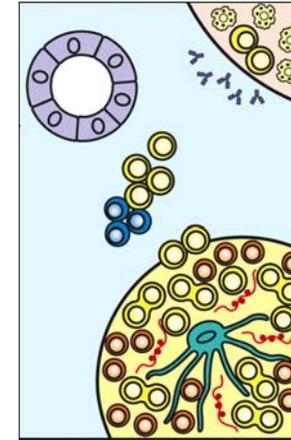
Primärfocus



© 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

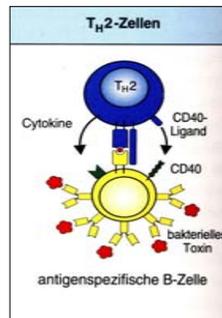
Lymphknoten eines Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom (Keimzentren fehlen)



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.