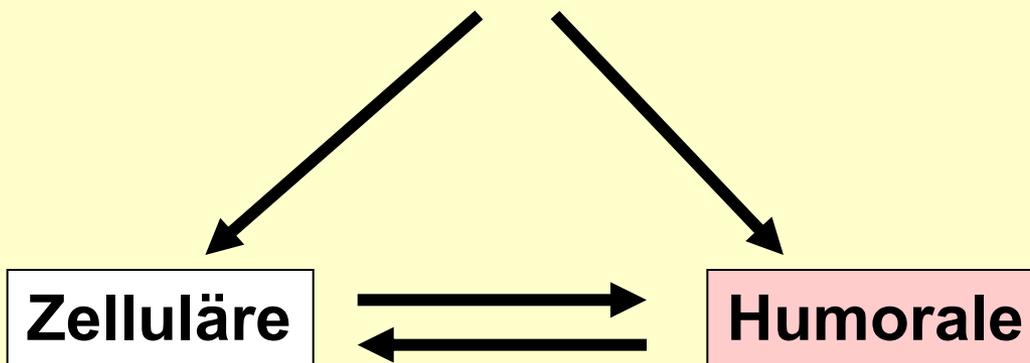


Grundlagen der Immunologie

11-12. Vorlesung

Humorale Immunantwort

Adaptive Immunantwort



Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung



Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

2.

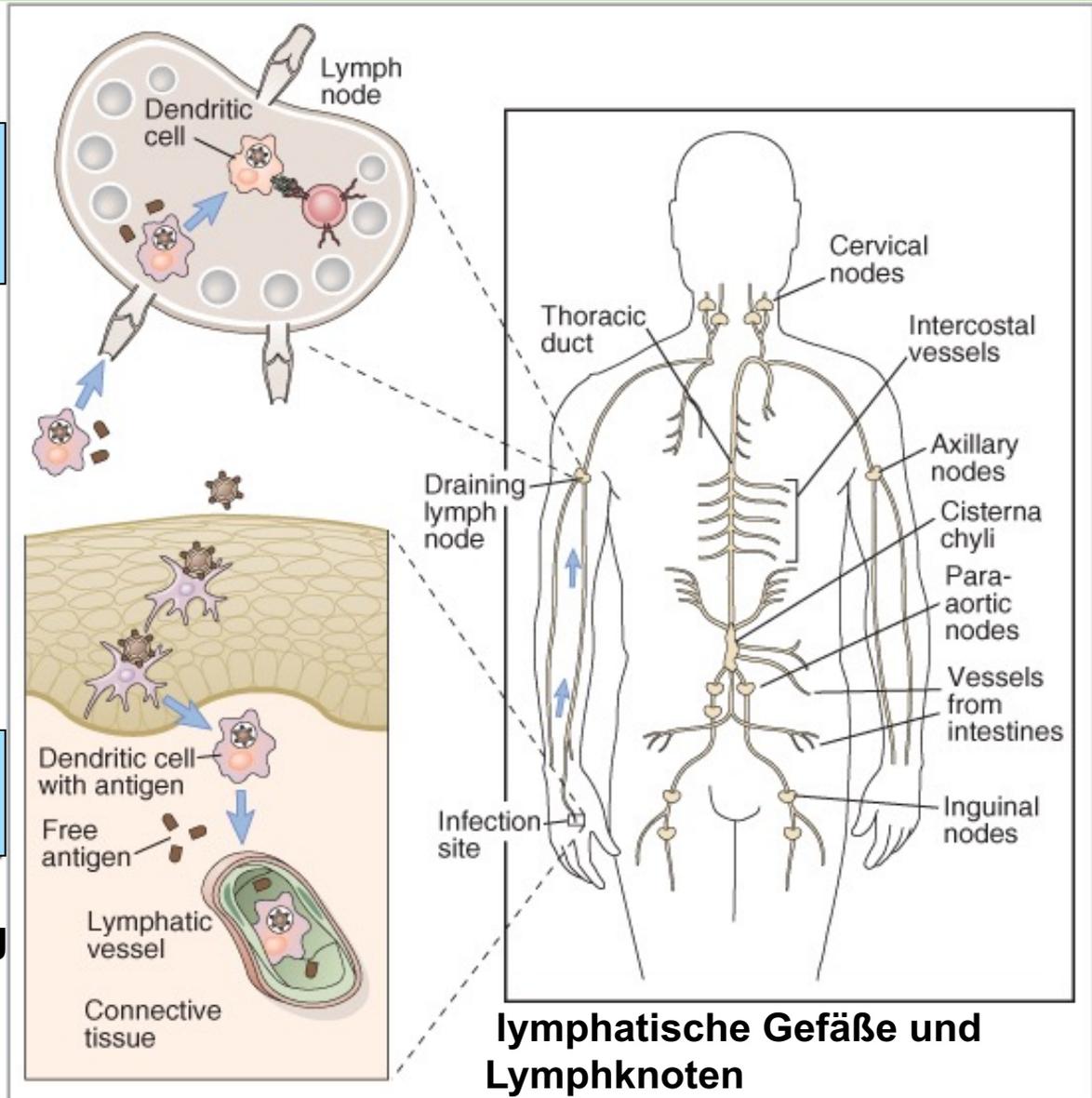
Antigen-
presentation und
T-Zell-
aktivierung



1.

Antigen-
aufnahme und
Transport

Entzündung



**Naive T-Zellen treffen sich während ihrer
Wanderung durch die peripheren Lymphorgane mit
Antigenen**

**Wie kann das Antigen in die sekundären
lymphatischen Organe gelangen?**

Antigentransport in die sekundären lymphatischen Organe / Gewebe

Dendritische Zelle – **prozessiertes Antigen**

1. Peripherie – Antigenaufnahme + Prozessierung
2. Wanderung in die T-Zell-Zone der sekundären lymphatischen Organe / Gewebe (afferente Lymphgefäße)
3. Antigenpräsentierung auf MHC-II für T-Zelle in den sekundären lymphatischen Organen / Geweben (Lymphknoten, Milz)

Natives Antigen - gelangt mit Lymphe in die umliegenden Lymphknoten
- mit Blut in die Milz

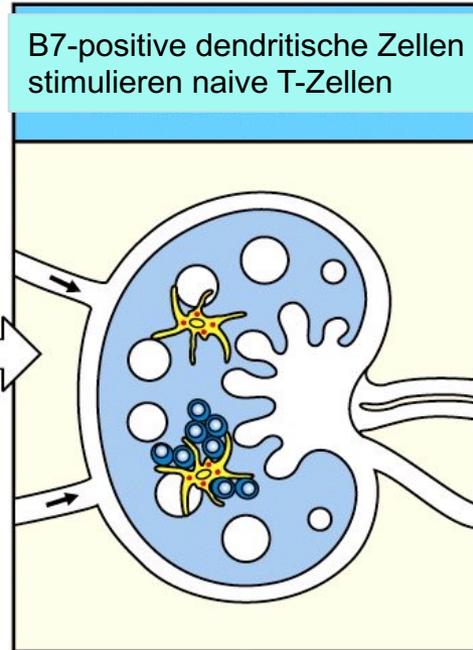
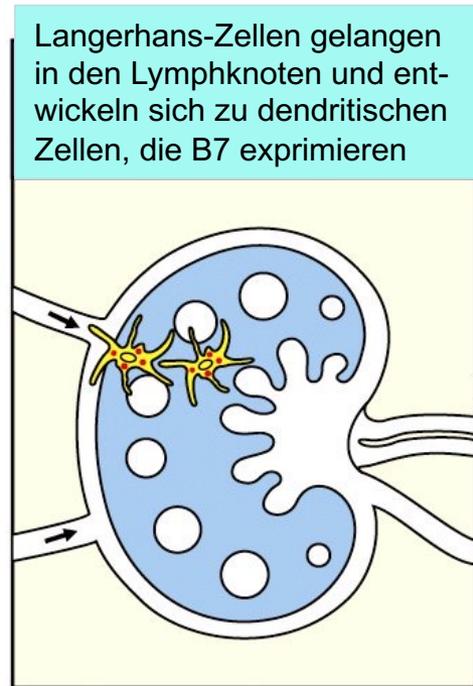
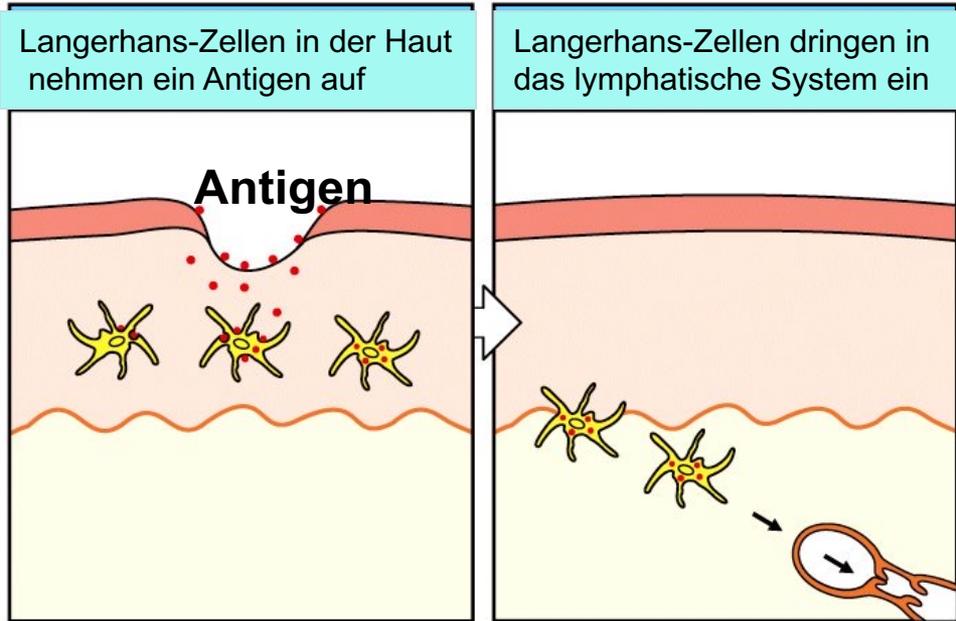
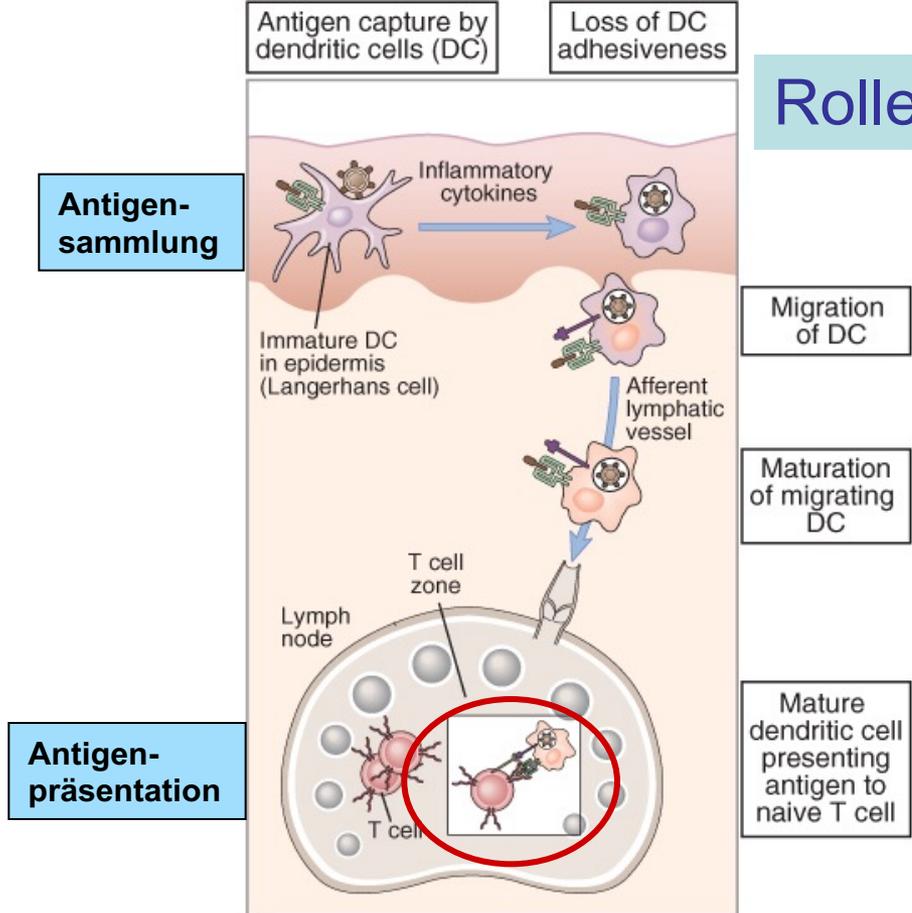


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rolle der dendritischen Zellen



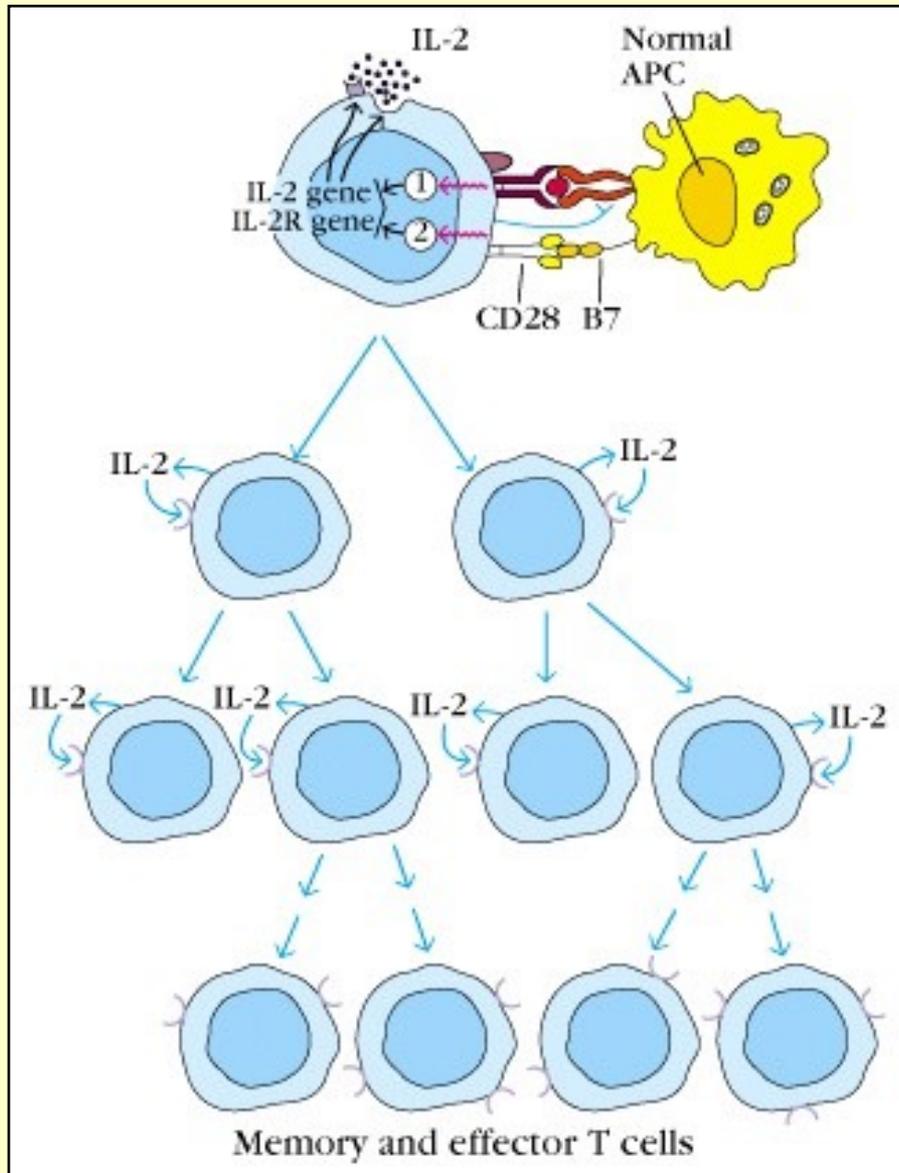
Antigen-sammlung

Antigen-präsentation

	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
--	-------------------------	-----------------------

Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	- or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life on surface	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

Für die T-Zell-Aktivierung werden zwei Signale gebraucht:



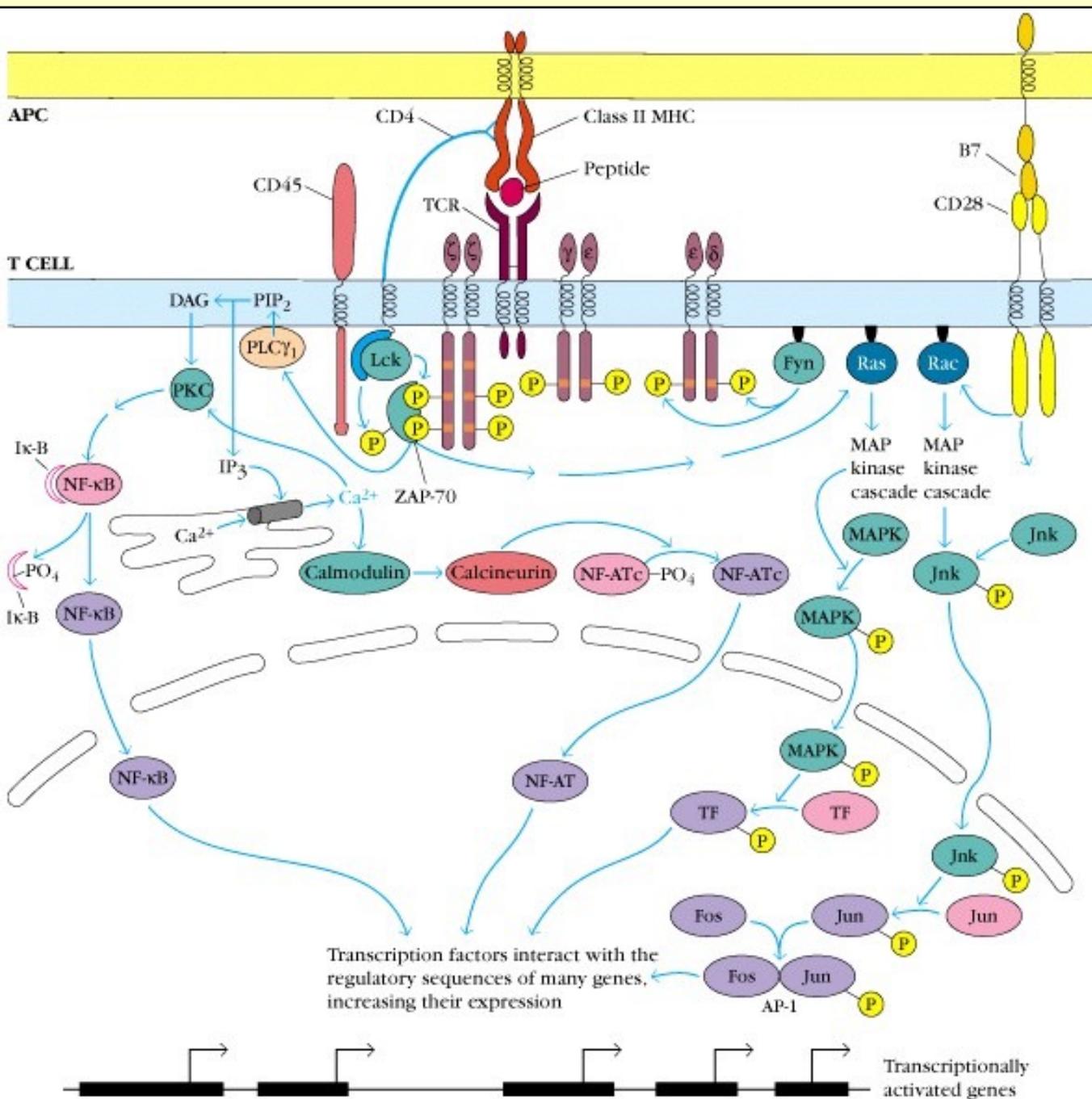
1. **Signal:** vom TcR-CD3-Komplex
Antigen-spezifisch

2. **Signal:** **Ko-Stimulierung**signal
durch CD28 - B7-Wechselwirkung

nicht Antigen-spezifisch

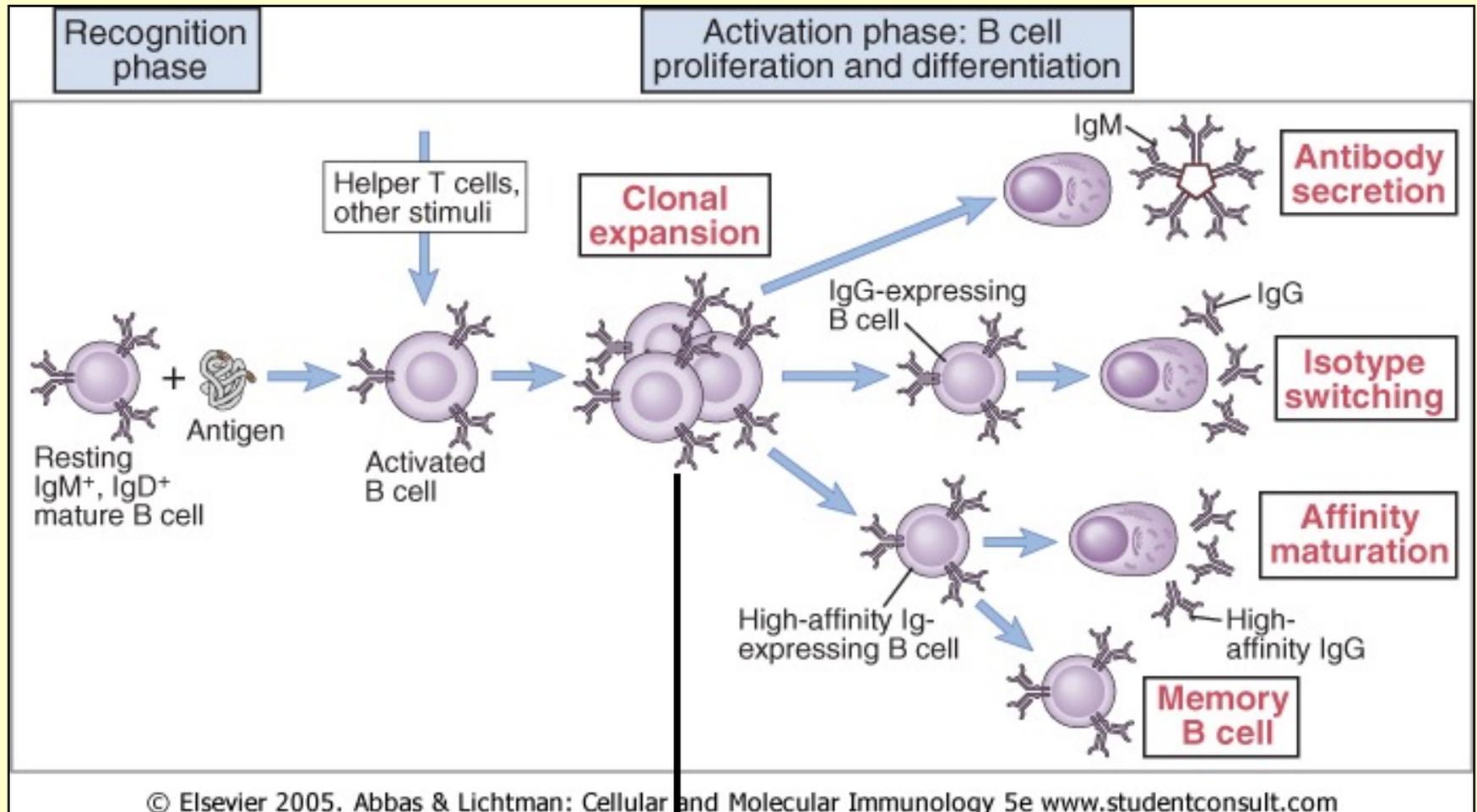
T-Zell-Aktivierung
und Proliferation

Effektor- und
Gedächtnis-T-Zellen



1. Antigenerkennung
2. PTK-Aktivierung
3. Ca⁺⁺ Signal
4. Protein-Phosphorylierung
5. Translokation von Transkriptionsfaktoren
6. Genaktivierung

Phasen der humoralen Immunantwort

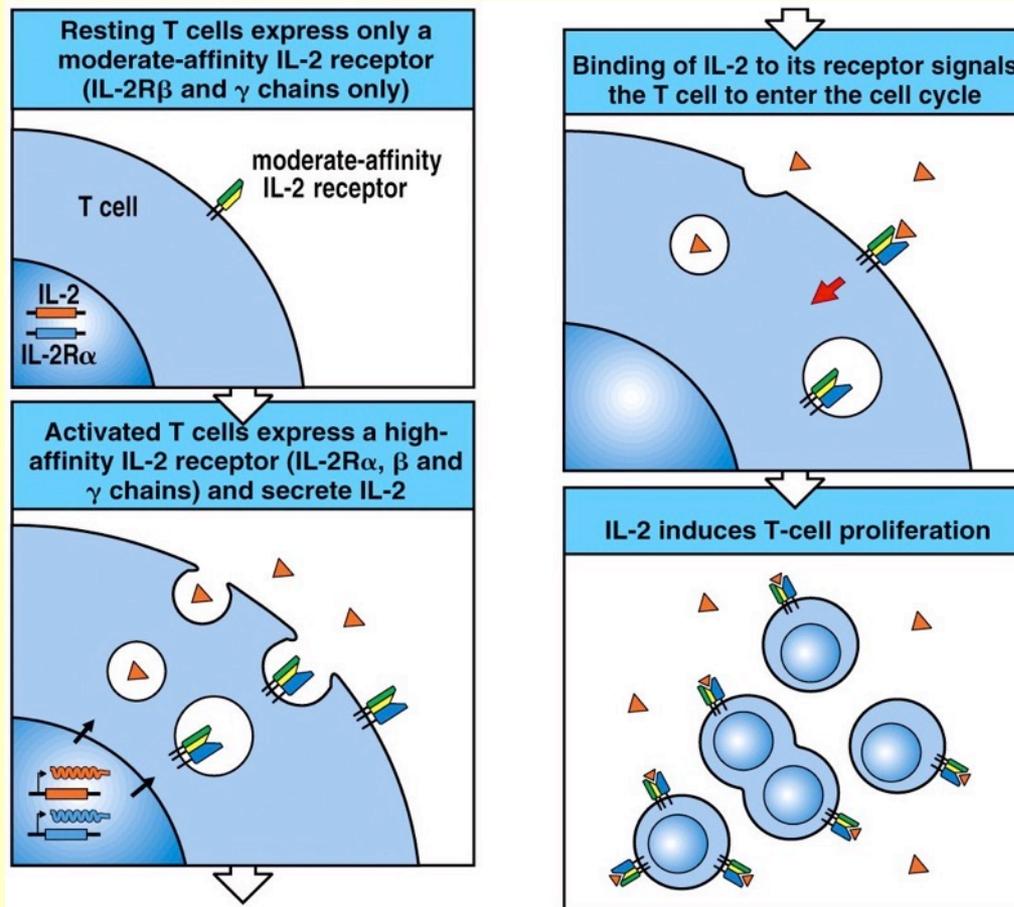


Antigen-induzierte klonale Proliferation

Zeitlicher Verlauf von Genexpression der aktivierten Th-Zellen

Gene product	Function	Time mRNA expression begins	Location	Ratio of activated to nonactivated cells
Sofortige				
c-Fos	Protooncogene; nuclear-binding protein	15 min	Nucleus	> 100
c-Jun	Cellular oncogene; transcription factor	15–20 min	Nucleus	?
NF-AT	Transcription factor	20 min	Nucleus	50
c-Myc	Cellular oncogene	30 min	Nucleus	20
NF-κB	Transcription factor	30 min	Nucleus	> 10
Frühe				
IFN-γ	Cytokine	30 min	Secreted	> 100
IL-2	Cytokine	45 min	Secreted	> 1000
Insulin receptor	Hormone receptor	1 h	Cell membrane	3
IL-3	Cytokine	1–2 h	Secreted	> 100
TGF-β	Cytokine	<2 h	Secreted	> 10
IL-2 receptor (p55)	Cytokine receptor	2 h	Cell membrane	> 50
TNF-β	Cytokine	1–3 h	Secreted	> 100
Cyclin	Cell-cycle protein	4–6 h	Cytoplasmic	> 10
IL-4	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-5	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-6	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
c-Myb	Protooncogene	16 h	Nucleus	100
GM-CSF	Cytokine	20 h	Secreted	?
Späte				
HLA-DR	Class II MHC molecule	3–5 days	Cell membrane	10
VLA-4	Adhesion molecule	4 days	Cell membrane	> 100
VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-5	Adhesion molecules	7–14 days	Cell membrane	> 100, ?, ?, ?

Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)



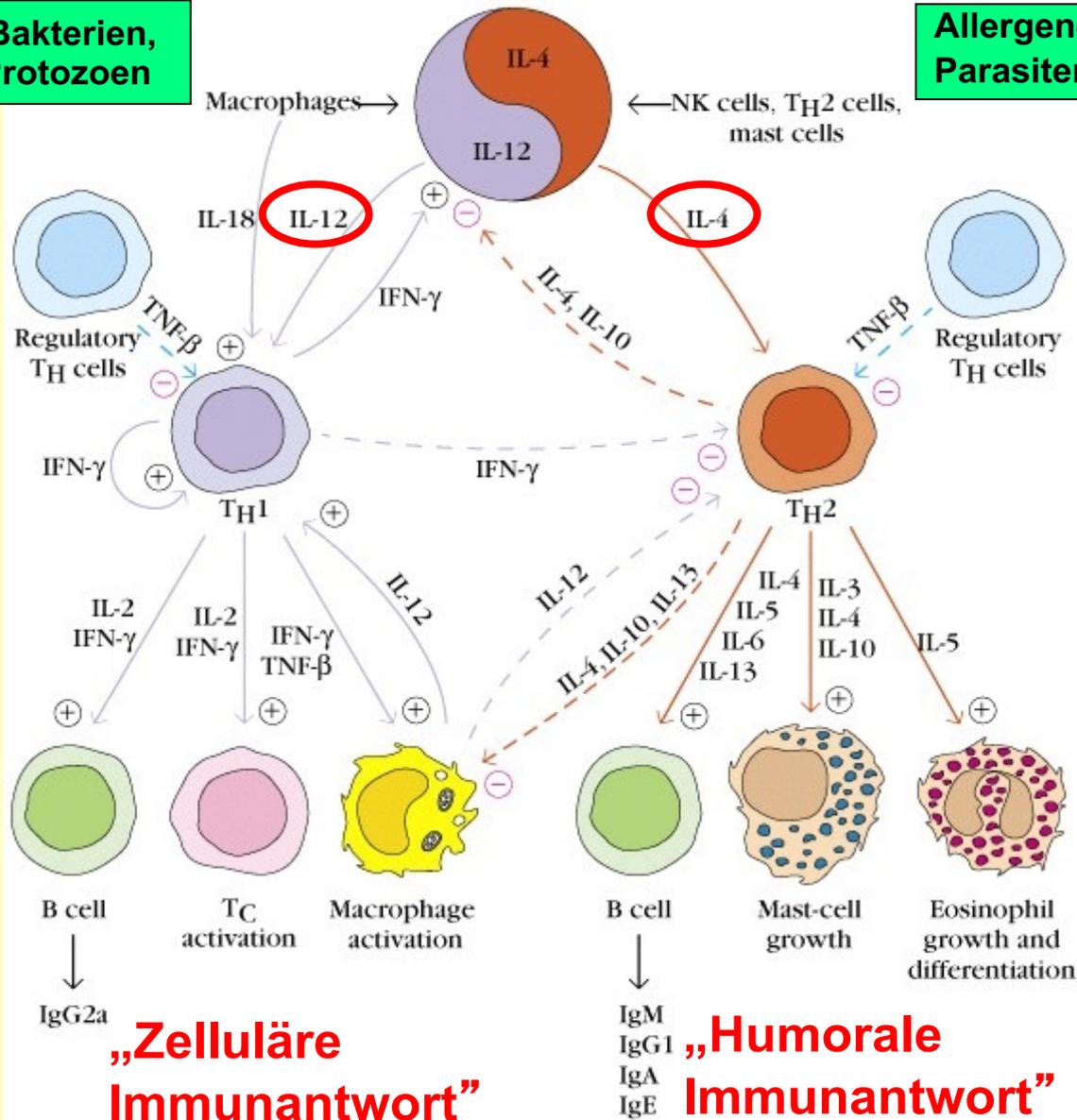
	Intermediate affinity IL-2R	High affinity IL-2R	Low affinity IL-2R
Subunit composition:	IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α
Affinity constant (K_d):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
Dissociation constant (K_d):	$10^{-9} M$	$10^{-11} M$	$10^{-8} M$
Cells expressed by:	NK-Zelle, ruhende T-Zelle	aktivierte T-Zelle und B-Zelle	

IL-2: autokriner Wachstumsfaktor für aktivierte Lymphozyten

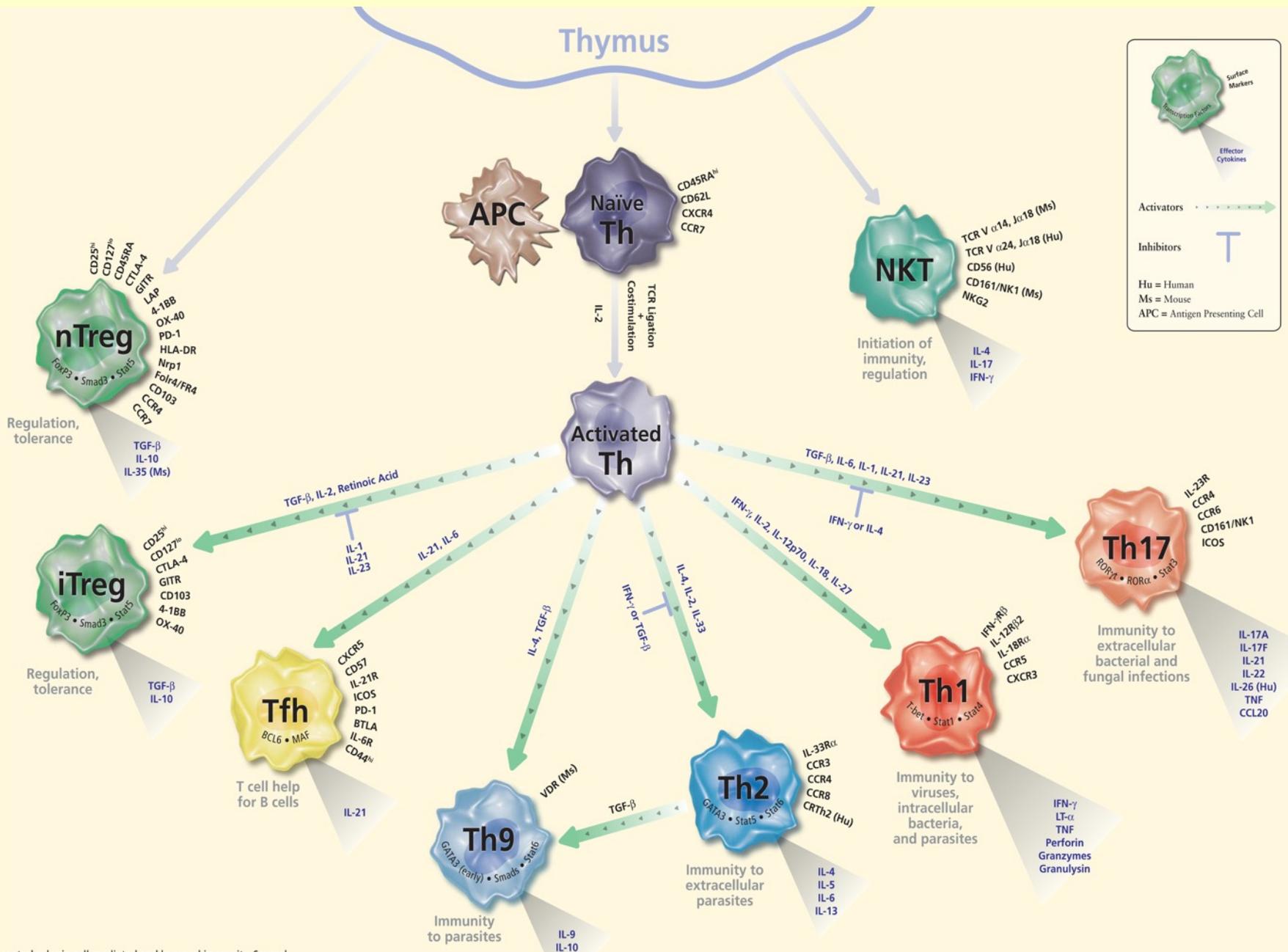
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 2.: Th1-Th2 Differenzierung

Viren, Bakterien,
Pilze, Protozoen

Allergene,
Parasiten

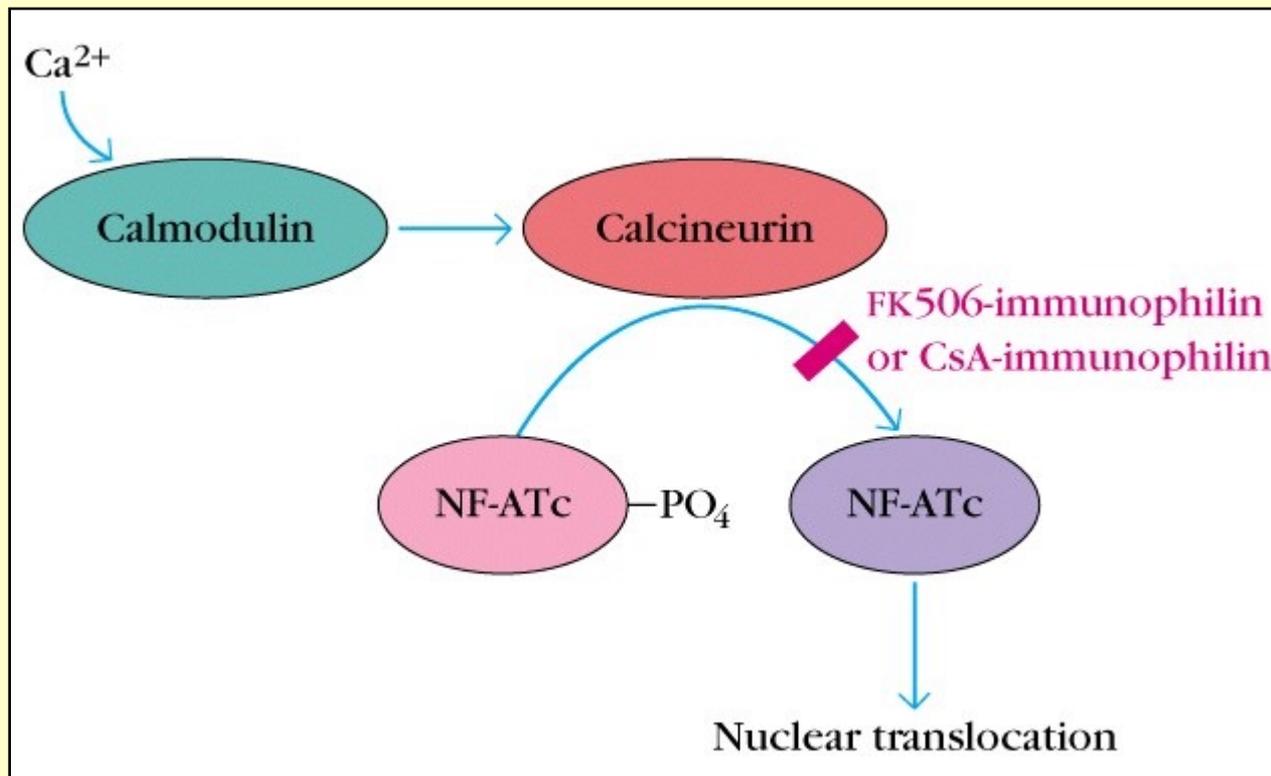


Helfer T-Zell-Polarisation



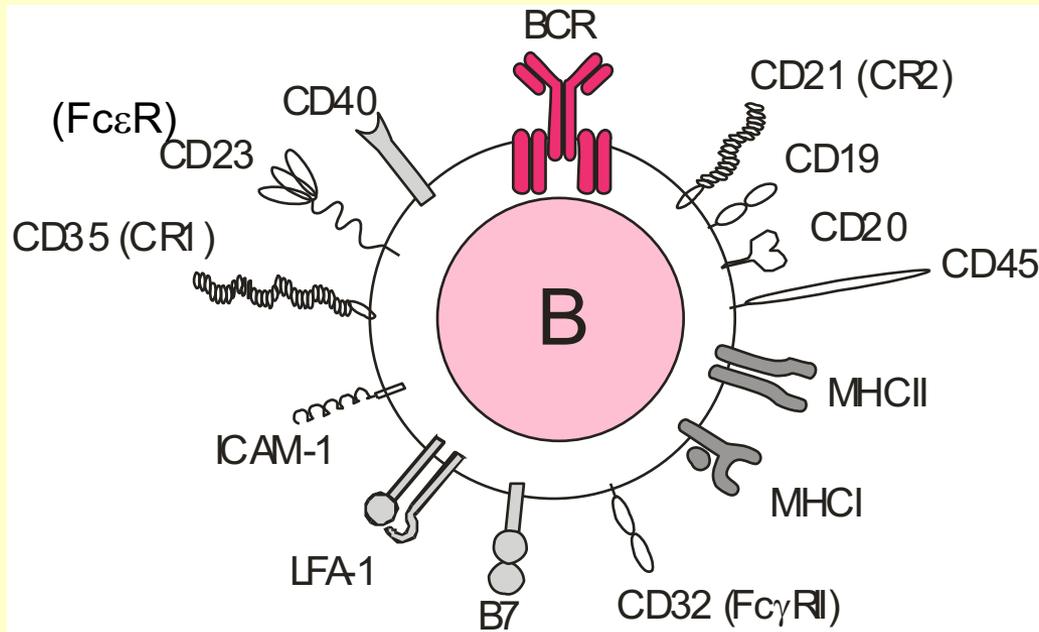
Mechanismus der Immunsuppression von Cyclosporin A (CsA) und FK-506:

- Immunophiline
- Blockierung der Phosphataseaktivität von Calcineurin –
Prävention der NF-Atc-Produktion



B-Zell-Aktivierung

Die wichtigsten Oberflächenmoleküle der menschlichen B-Zellen

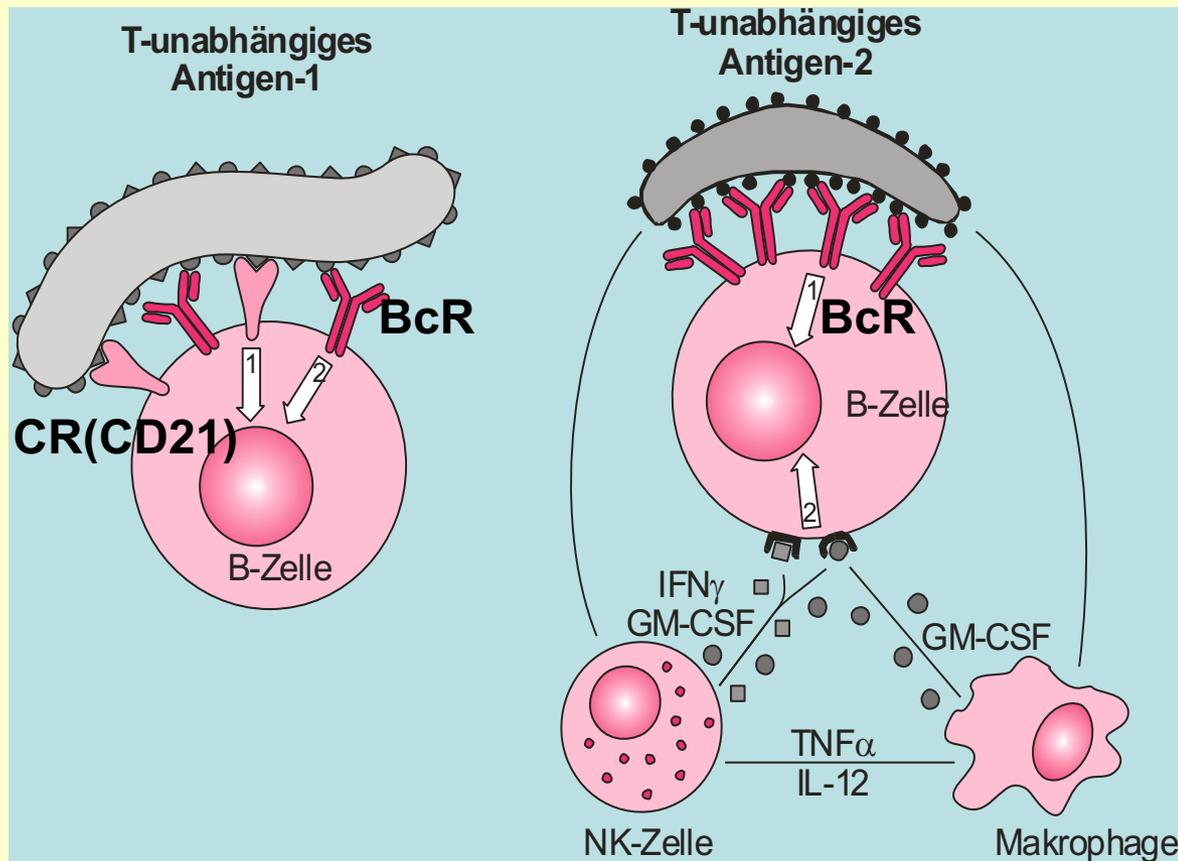


Reife (naive) B-Zellen tragen gleichzeitig IgM und IgD

Eigenschaften der T-Zell-abhängigen und unabhängigen Antigene

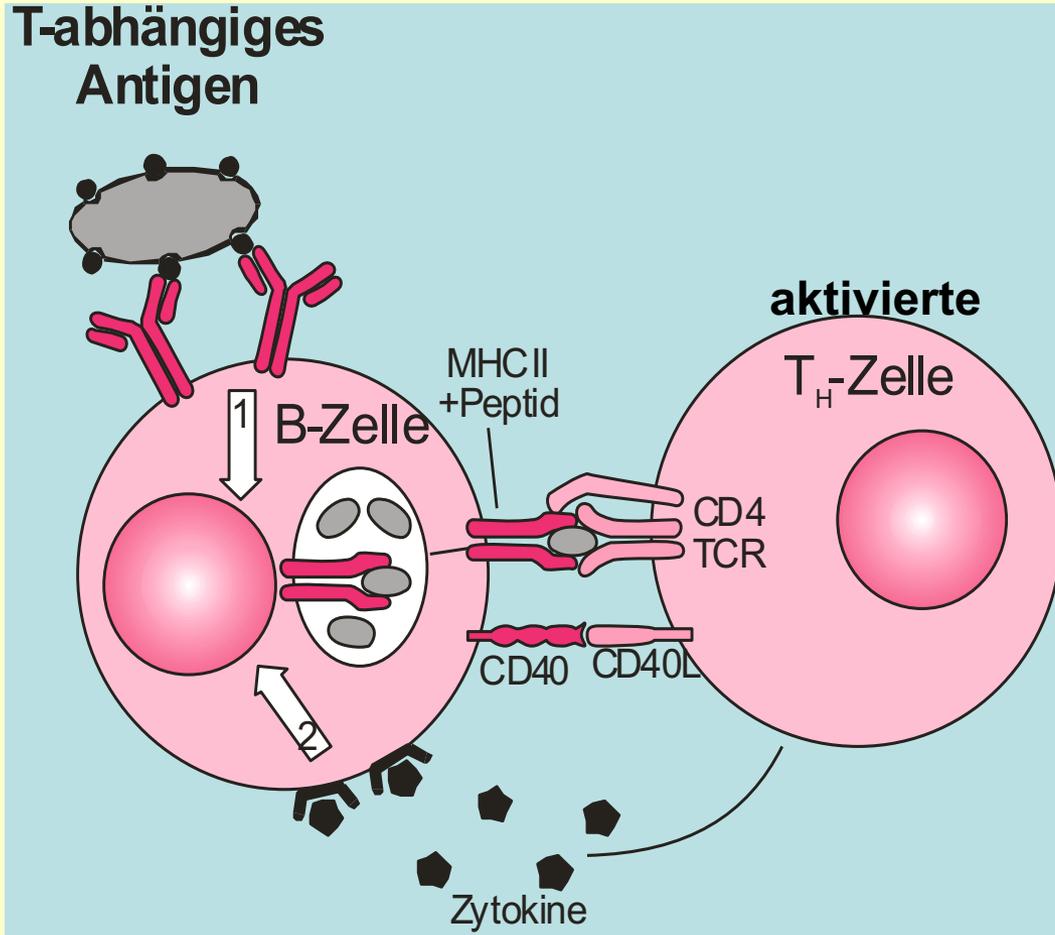
Typ:	T-abhängig	T-unabhängig
Chemisch	Proteine: verschiedene Epitope	Polymere: mit mehreren identischen Epitopen
Molekül:	Peptide: aus 5-6 Aminosäuren	Polysaccharide, Glycolipide, Nukleinsäure
Antikörperantwort in athymischen Mäusen	keine	vorhanden
Isotypen- Klassenwechsel	Ja (IgG, IgA, IgE)	Meistens kein (IgM)→ natürliche Antikörper
Affinitätsreifung	Ja	Keine
Gedächtnis-B-Zellen	Ja	Keine
Sekundäre Antwort	Ja	Keine

B-Zell-Aktivierung durch T-unabhängige (TI) Antigene



B1- und Marginalzonen-B-Zellen: in der Milz; lang-lebende; IgM > IgG;
(IgM $^{++}$ /IgD $^{+}$, CD21 $^{++}$, CD23 $^{+/-}$)

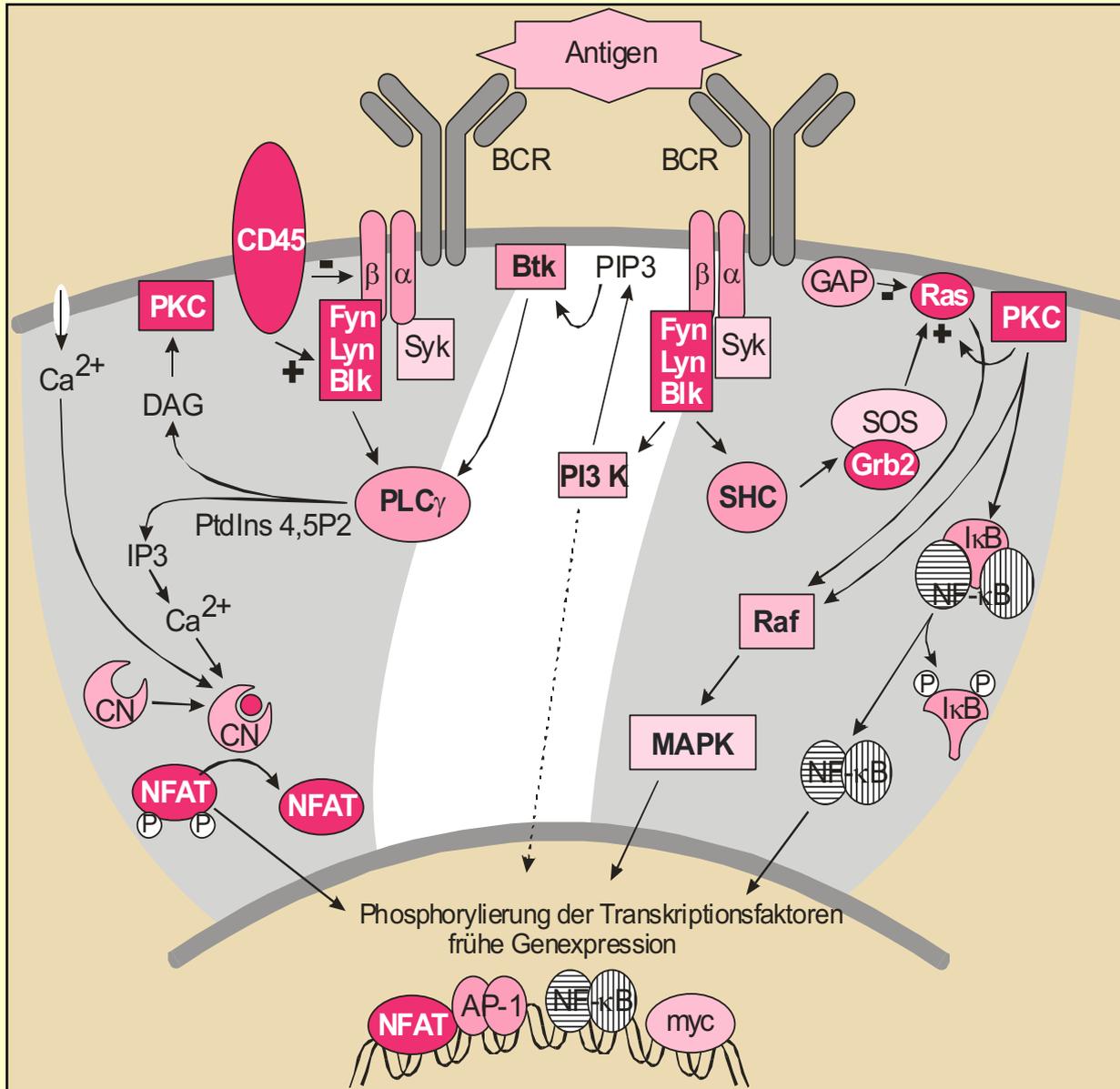
B-Zell-Aktivierung durch T-abhängige (TD) Antigene



Für B2-Zell-Aktivierung sind zwei Signale nötig:

1. von Antigenrezeptor
2. von T-Helfer-Zellen

B-Zell-Rezeptor-Signalisierung



1. PTK-Aktivierung

2. Ca⁺⁺ Signal

3. Aktivierung der Transkriptionsfaktoren

4. Expression von Genen

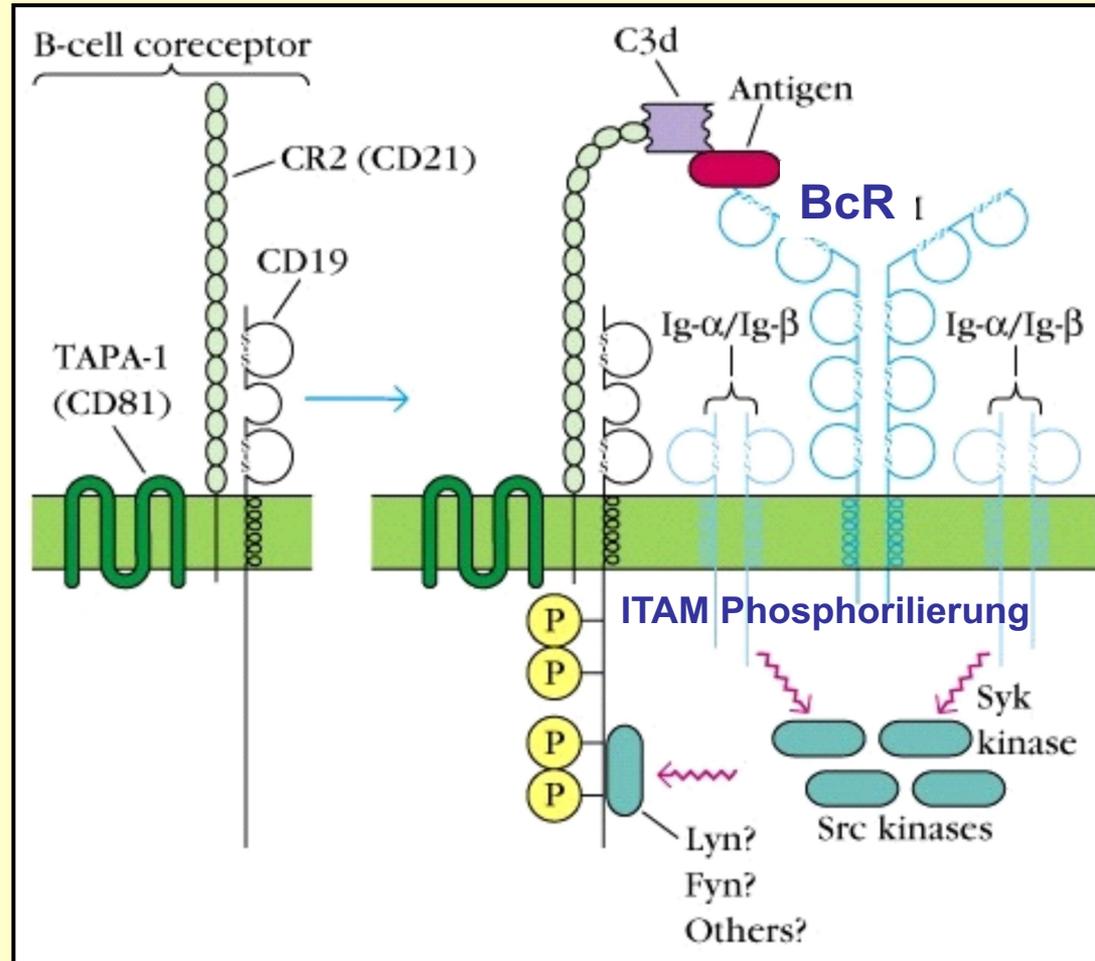
B-Zell-Korezeptoren

1. Aktivierung:

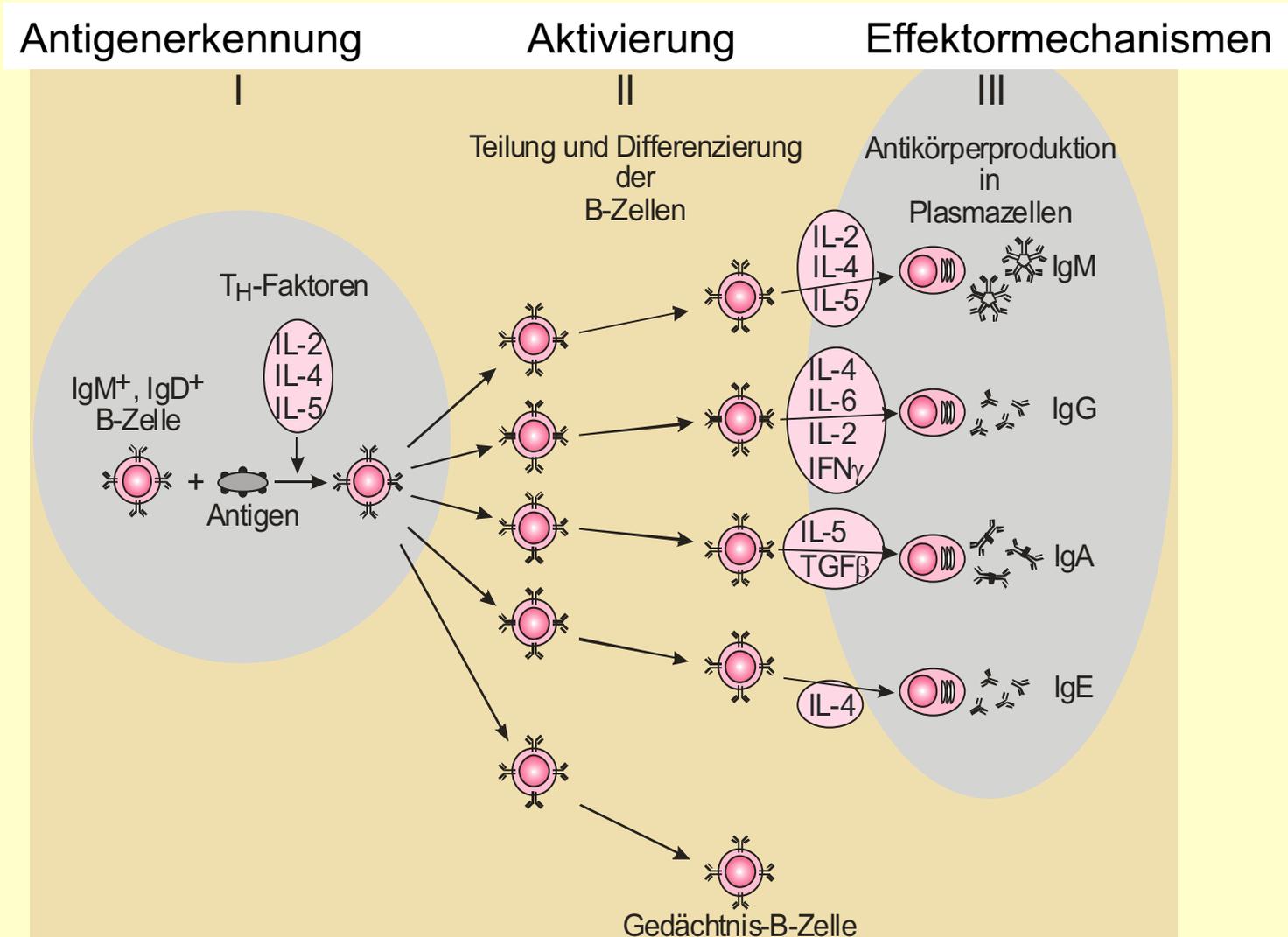
- Signal 1: BcR- Ig α/β
- Signal 2: Korezeptoren CD19, CD21, CD81 und Leu13 bilden ein tetrameren Korezeptor-Komplex

Inhibierende Korezeptoren:

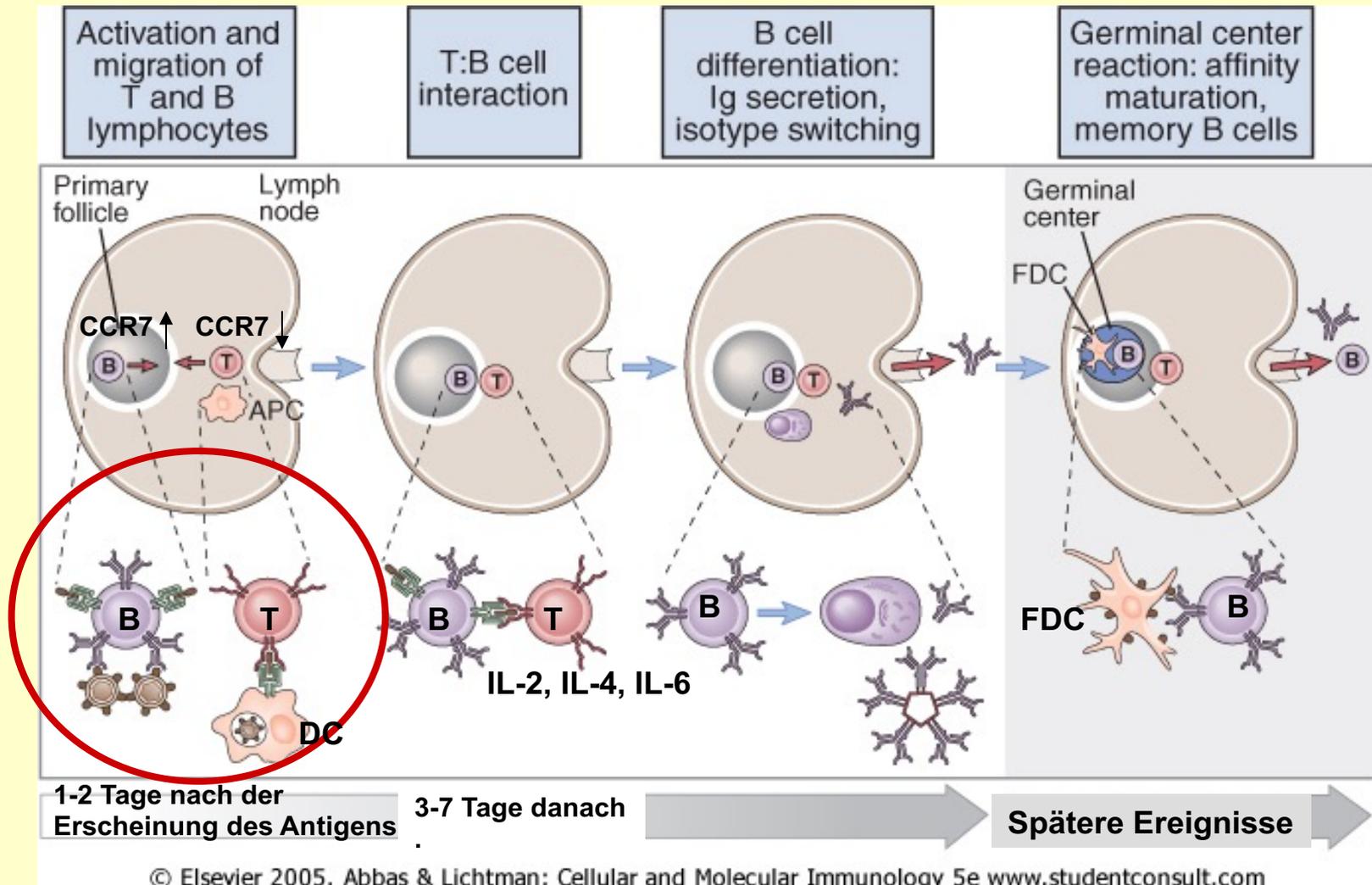
- CD22
- Fc γ RIIb



Stadien der B-Zell-Aktivierung = Die periphere B-Zell-Entwicklung



Gekoppelte Erkennung: Antigen-induzierte Aktivierung der T- und B-Zellen



Internalisierung des Antigen-BcR-Signalkomplexes: B-Zelle = APC

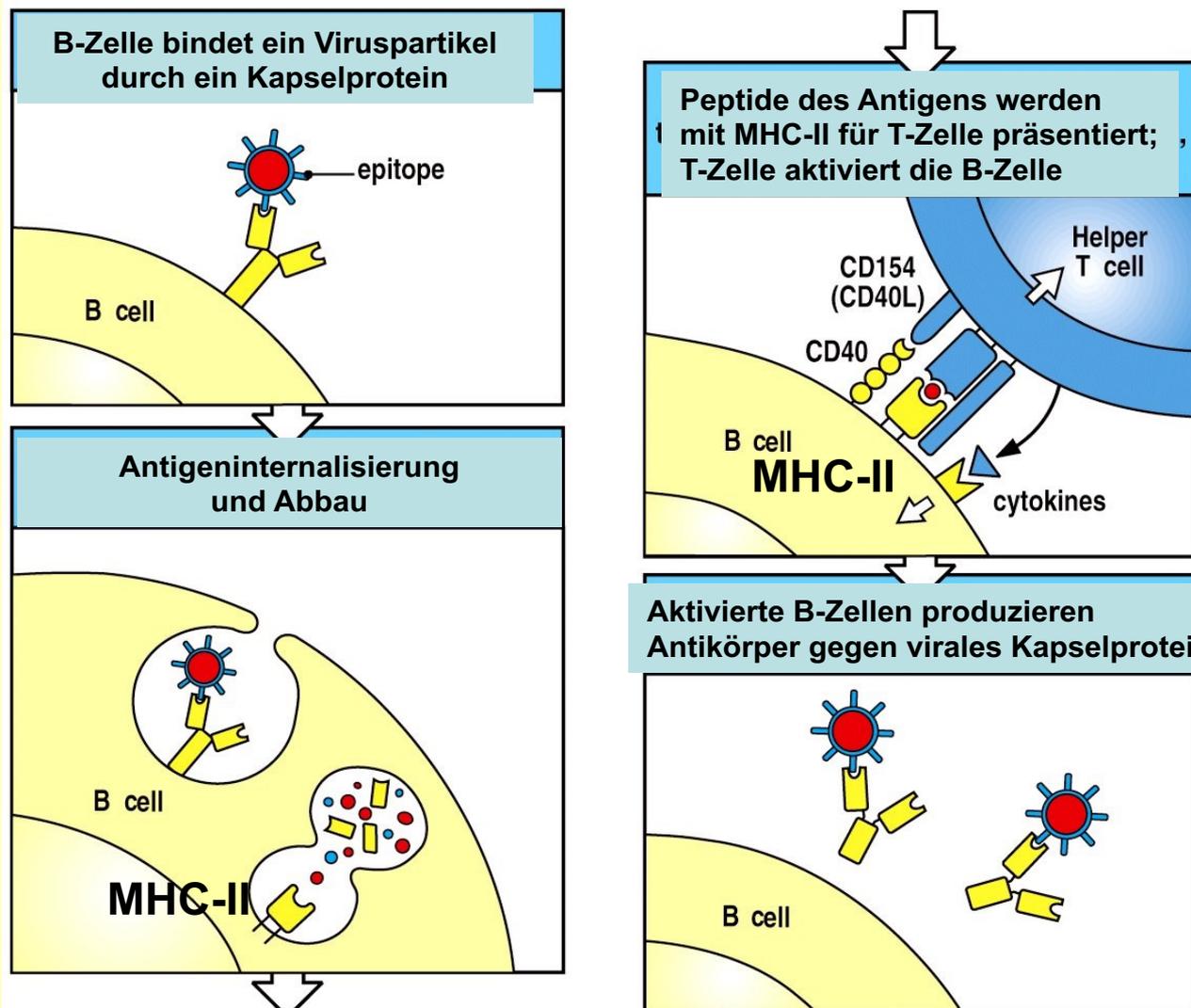
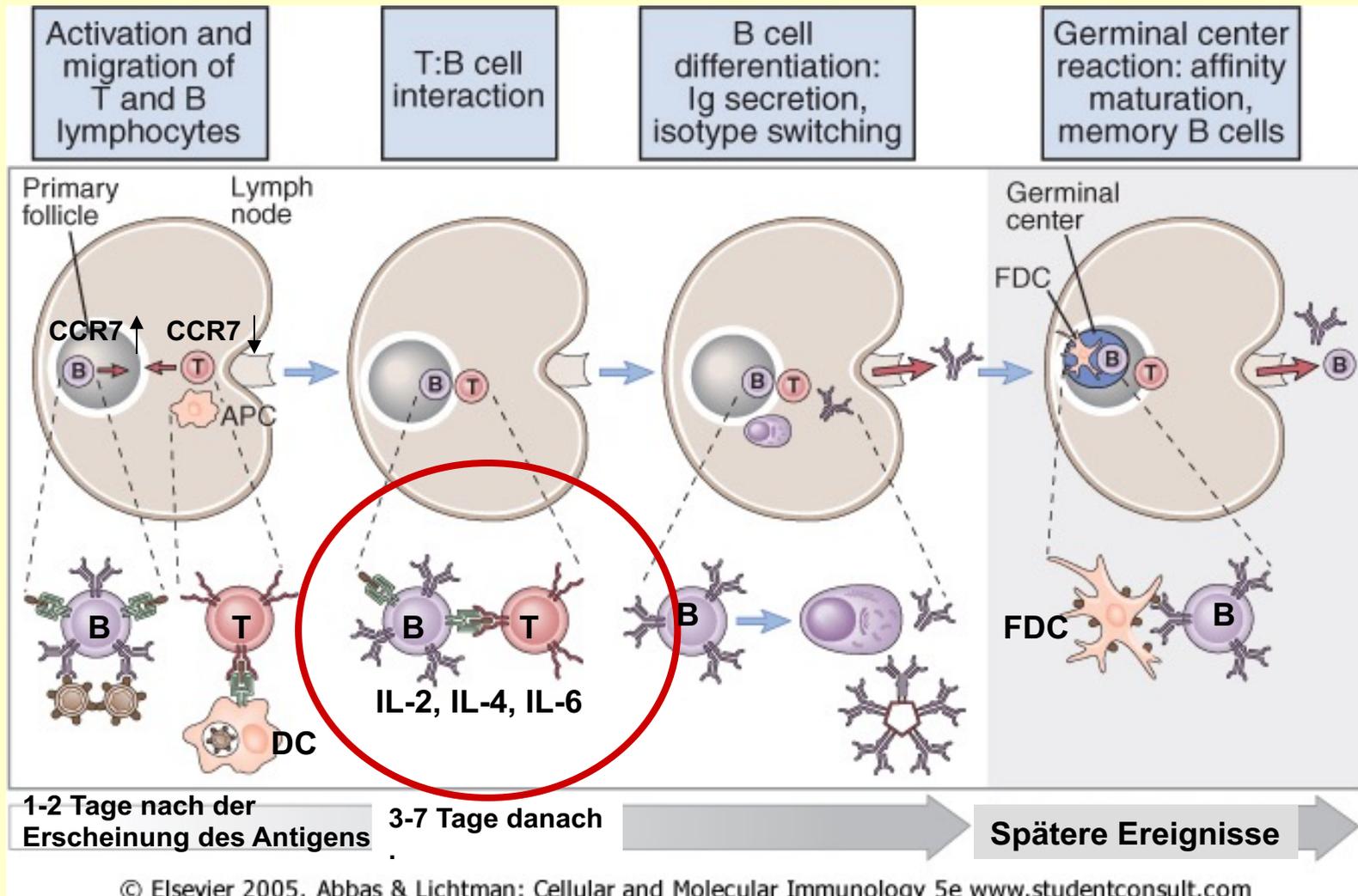


Figure 9-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Die Wechselwirkung zwischen Th- und B-Zellen (APC)

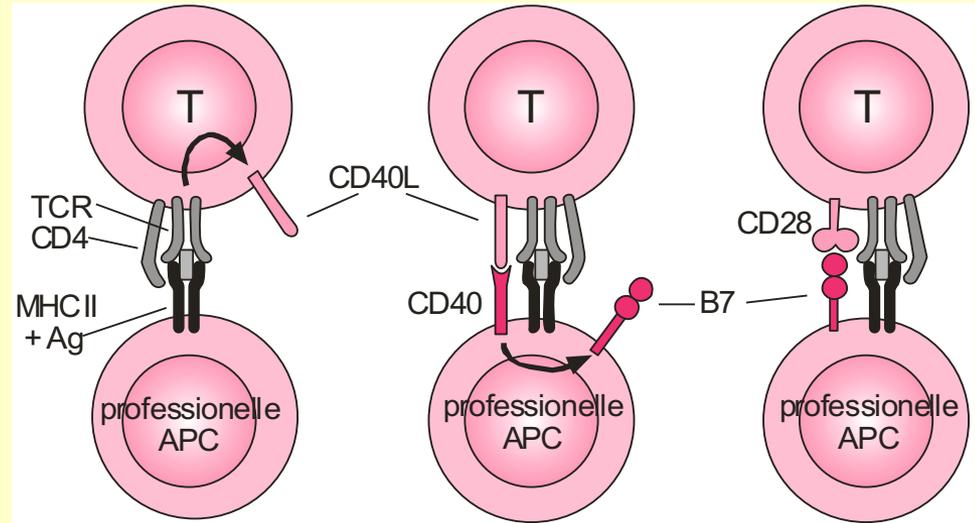


Die Wechselwirkung zwischen Th- und B-Zellen (APC) induziert die Expression der Korezeptoren: CD40L auf T-Lymphozyten, B7 auf APC-Zellen

Kontakt-abhängige Signale:

B-Zelle(APC)		T-Zelle
B7(CD80/86)*	-	CD28
CD40	-	CD40L*

→ **Exprimierung der Zytokinrezeptoren**

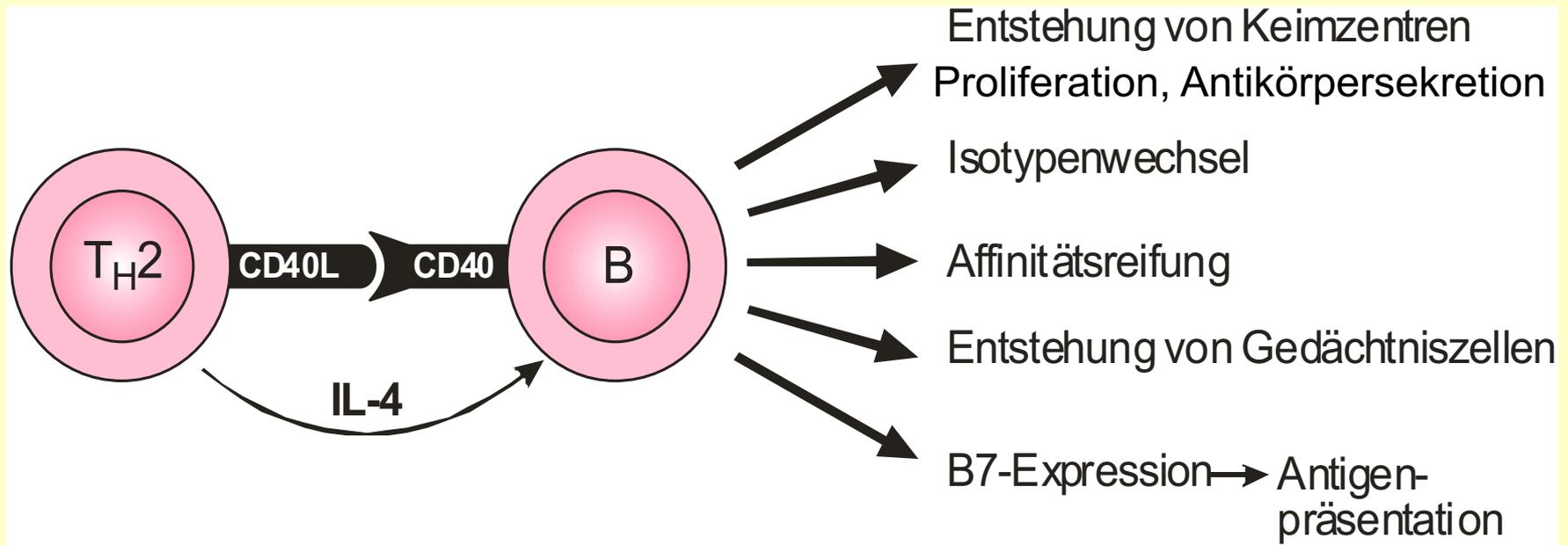


Signale der von Helfer-T-Zellen stammenden Zytokine:

IL-2, IL-4, IL-5

→ **Proliferation und Differenzierung**

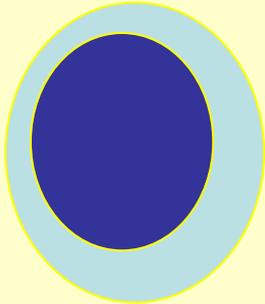
Funktionelle Folgen der Wechselwirkung zwischen CD40 und CD40L



Defekte der CD40-CD40L Signaltransduktion sind bekannte Ursachen für das **Hyper-IgM-Syndrom**

Folikulärer oder extrafollikulärer Weg: **Bcl-6 / Blimp-1 Verhältnis**

T/B-Zonegrenze



Folikulärer Weg:
(Keimzentrumreaktion)

Bcl-6 ↑ : Blimp-1 Hemmung

PAX-5: XBP-1 Hemmung

Ergebnis: Centroblast

Aktivierte B-Zelle

Extrafollikulärer Weg:

(Bildung eines Primärfokus)

Blimp-1 ↑: Hemmung den PAX-5 regulierte
Signalübertragungsmolekülexprimierung
(BCR, CD19, etc)

Ergebnis: Plasmoblast

Entstehung des Primärfokus= Extrafollikuläre-Reaktion

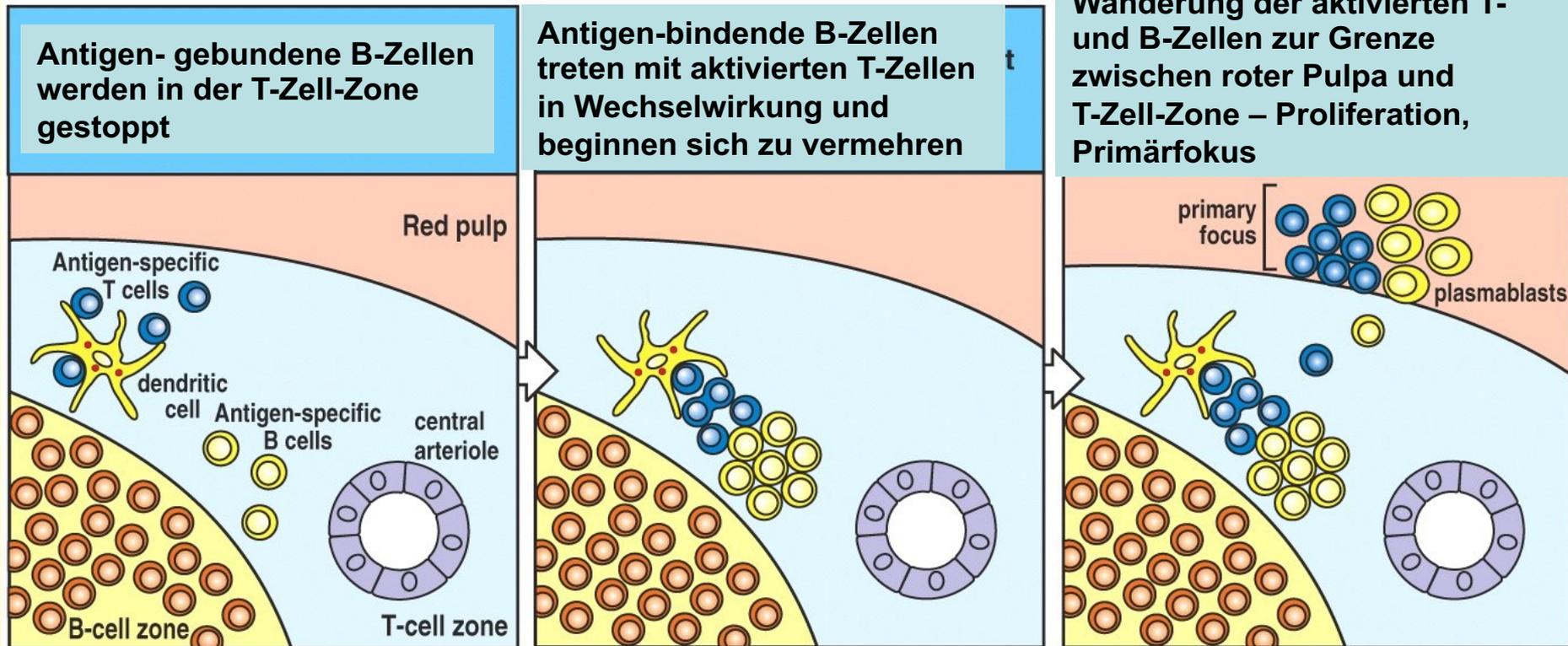


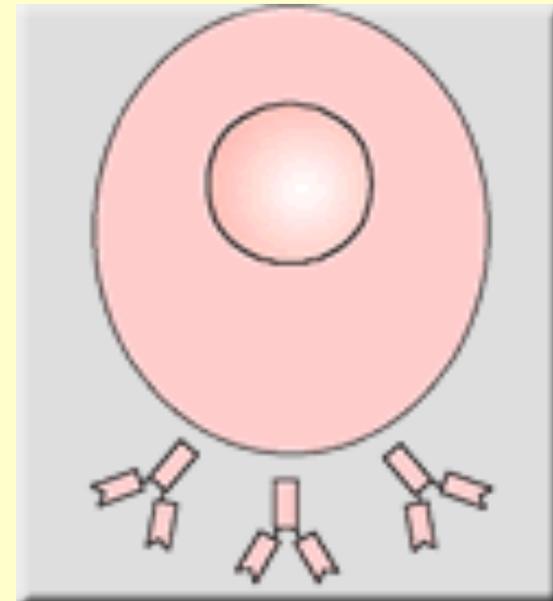
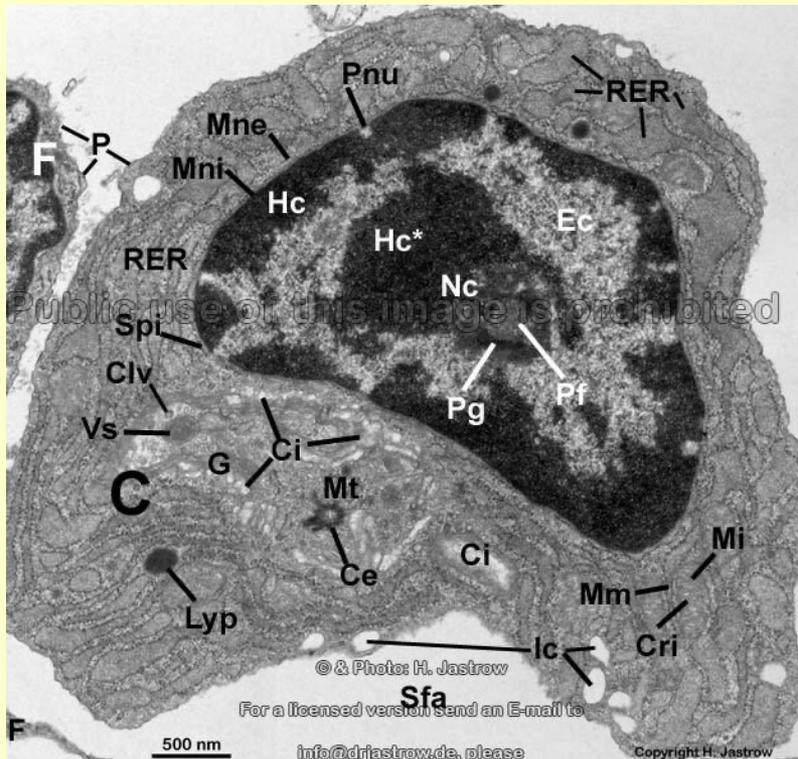
Figure 9-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Milz – marginale Zone verbindende Kanäle =
T-Zone/rote Pulpa Grenze

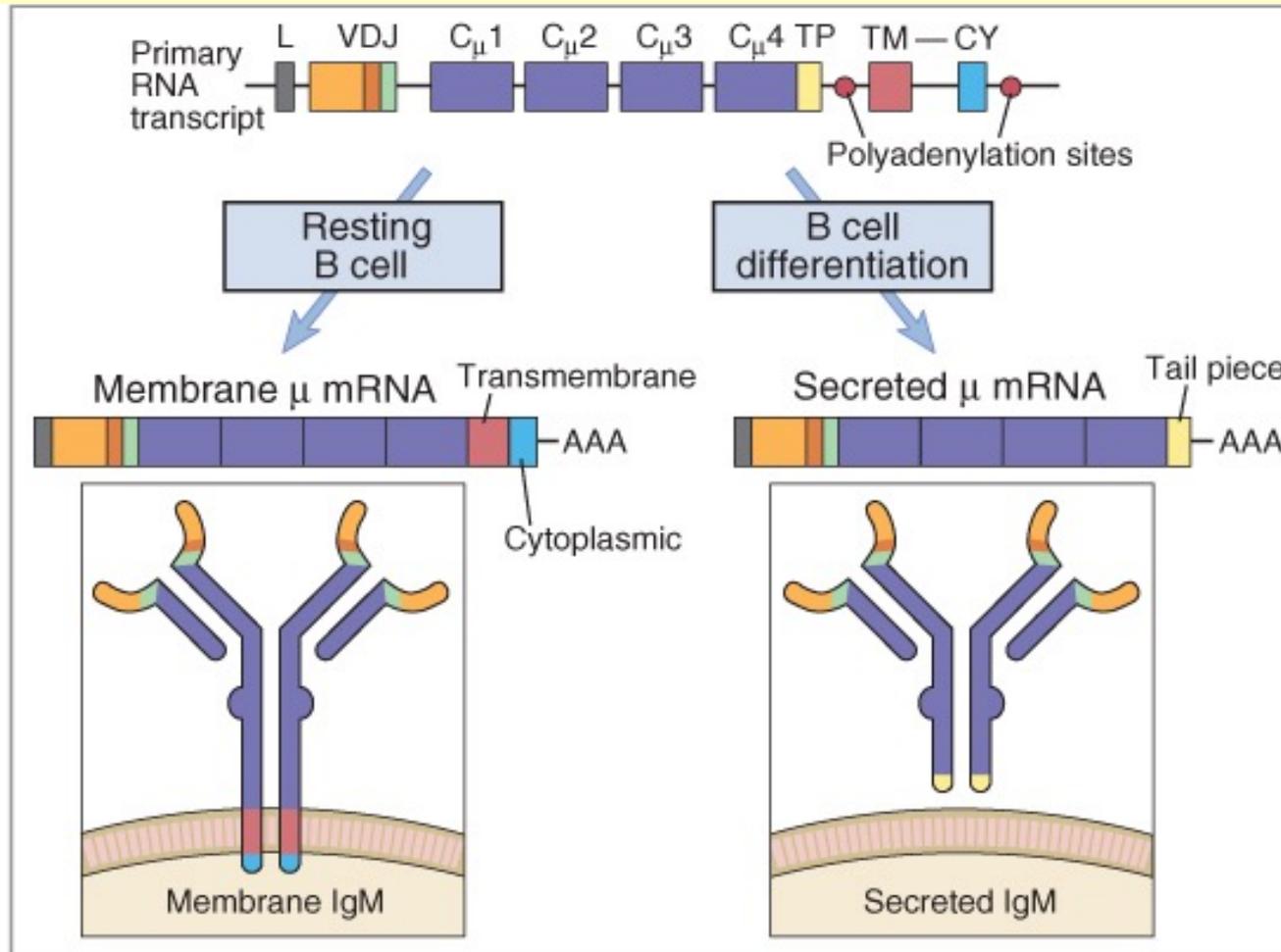
Lymphknoten – in den parafollikulären Zonen

→ **kurzlebende IgM-sezernierende Plasmazellen**
→ **Erste Abwehr gegenüber dem stimulierenden Antigen**

Plasmazellen sind die letzten irreversiblen Differenzierungsformen der B-Zellen



Plasmazellen sezernieren lösliche IgM



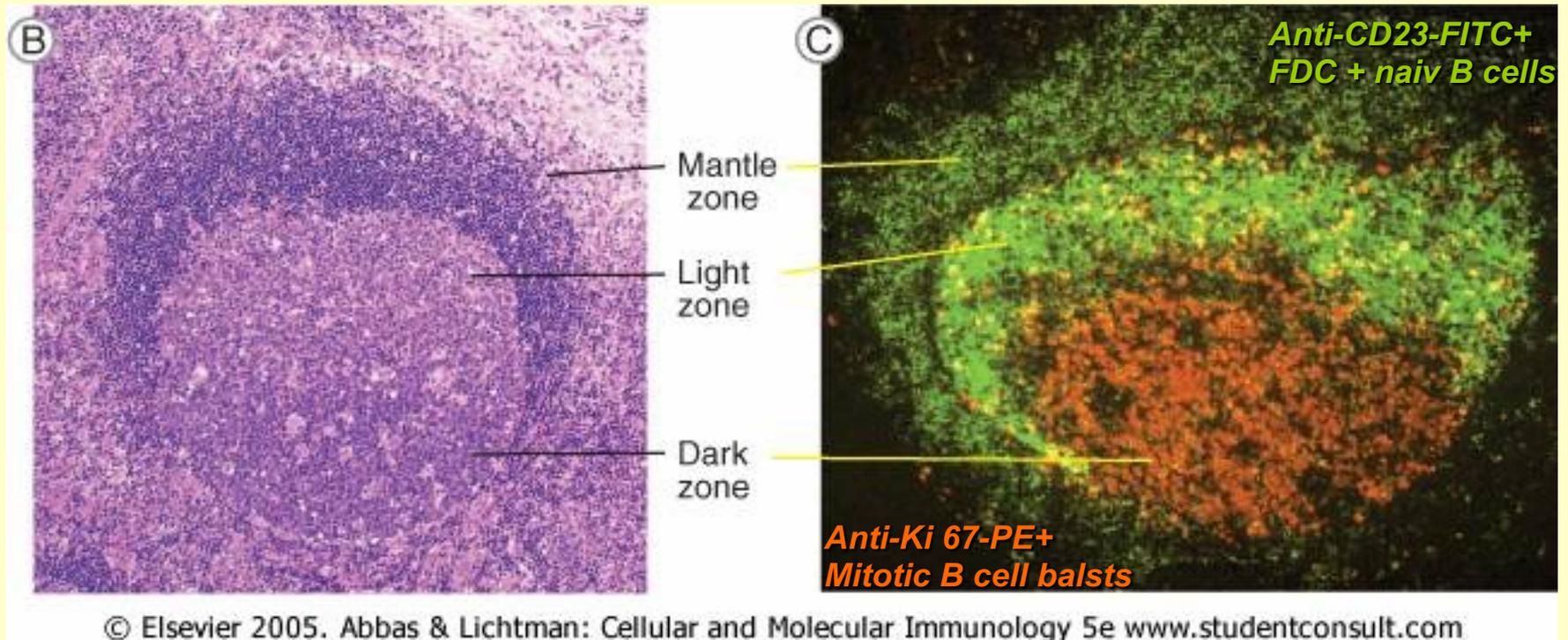
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Wenn B-Zellen sich in Plasmazellen umwandeln, wird eine lösliche IgM produziert.

Keimzentrum-Reaktion:

- **Hauptsächlich proliferierende B-Zellen (Zentroblasten, Zentrozyten), ~10 % T-Zellen, follikuläre dendritische Zellen (FDZ)**
- **Proliferation**
- **Affinitätsreifung - somatische Hypermutation**
– V-Gene
- **Isotypenwechsel** – C-Gene der schweren Kette

Sekundärfollikel mit Keimzentrum



Dunkle Zone: Zentroblasten → intensive Vermehrung - **somatische Hypermuation**

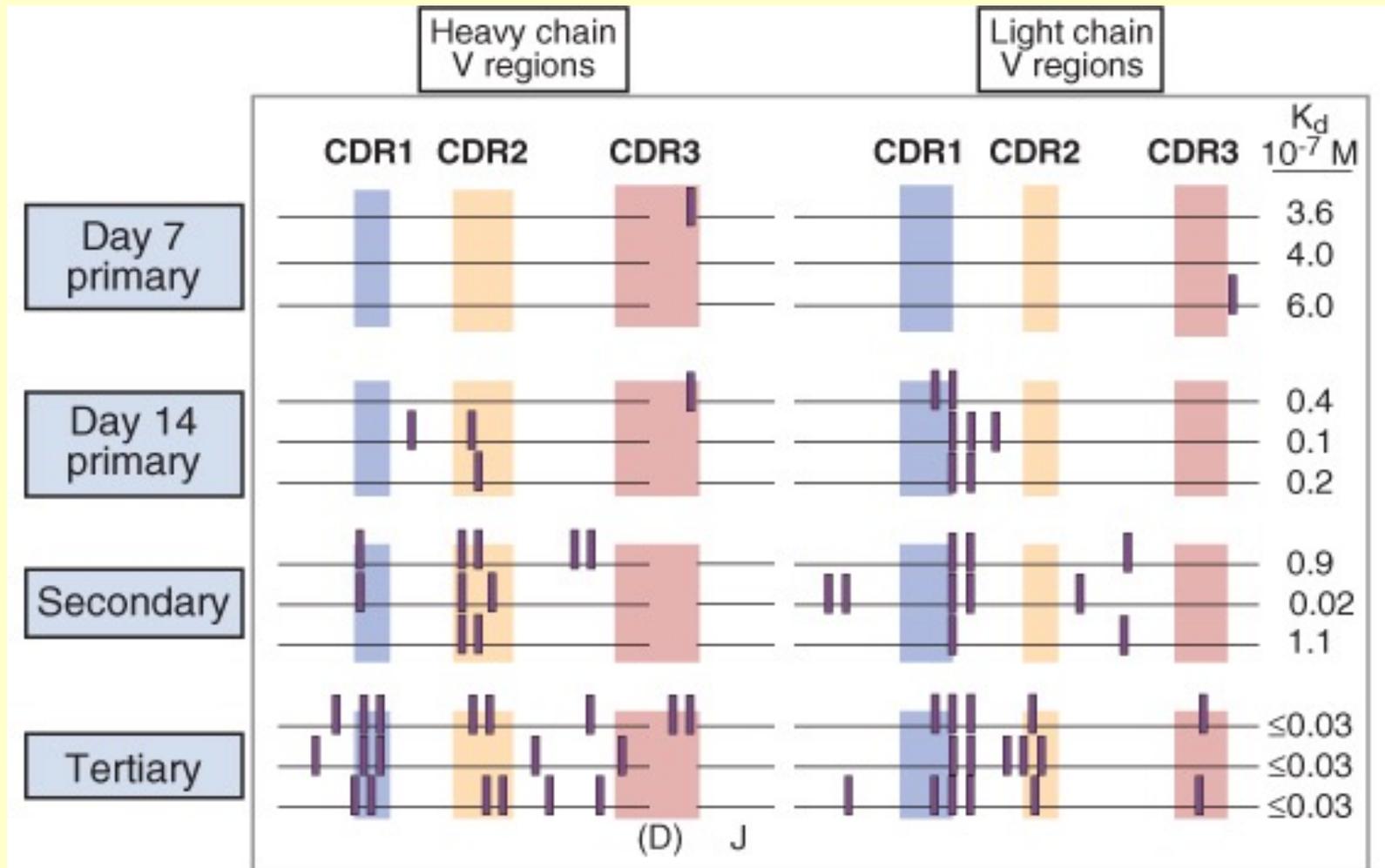
Helle Zone: Zentrozyten → verminderte Vermehrung - **Affinitätsreifung**

Bildung von Keimzentren-B-Zellen

Dunkle Zone: Zentroblasten

- Intensive Proliferation (6-8 Stunden)
- Zelloberflächen-Ig ↓
- Somatische Hypermutation – V-Region
Genpunktmutationen - 1/1000 Basen / Teilung
————→ Veränderung von einigen
Aminosäuren in hypervariabler Region
————→ Veränderte BcR- Affinität

Genpunktmutationen in Ig-variablen Regionen = somatische Hypermutation



Keimzentrum-Reaktion: Affinitätsreifung

Helle Zone: Zentrozyten

- Teilung ↓
- Zelloberflächen-Ig↑
- FDZ, Helfer-T-Zellen
- **Affinitätsreifung**: Selektion der Zentrozyten auf Grund ihrer BcR-Affinität (Ag auf FDZ)
 - hohe Affinität – überleben
 - niedrige Affinität – Apoptose

Ergebnis:

Die BcR-Affinität auf überlebenden Zentrozyten ist durchschnittlich erhöht.

Folikuläre dendritische Zelle 1.

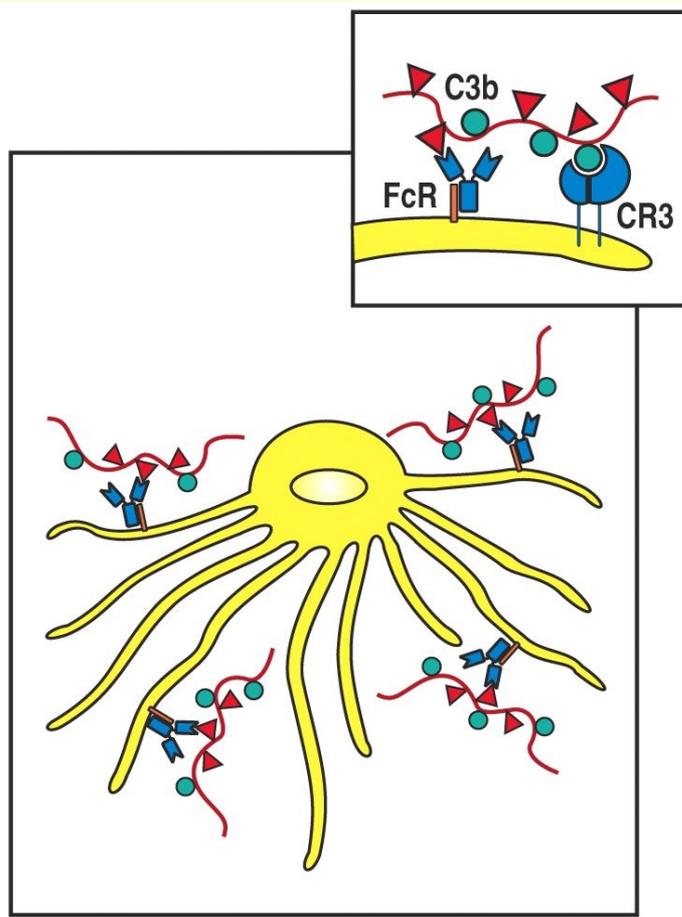
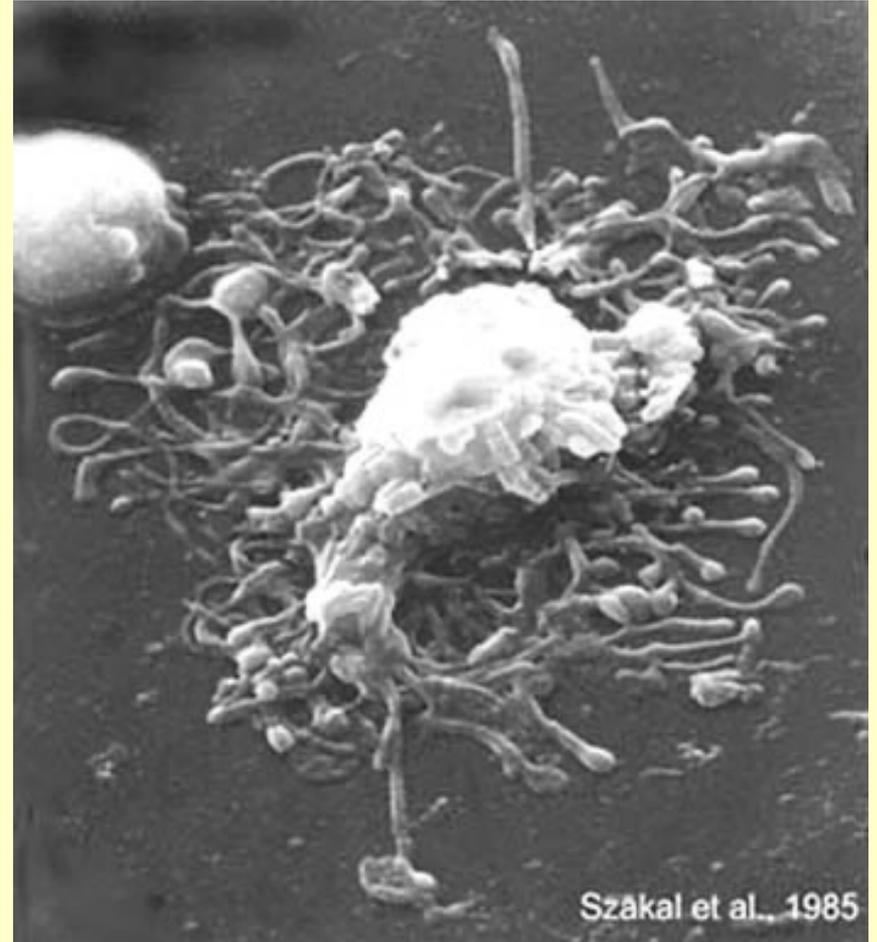


Figure 9-14 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Szákal et al., 1985

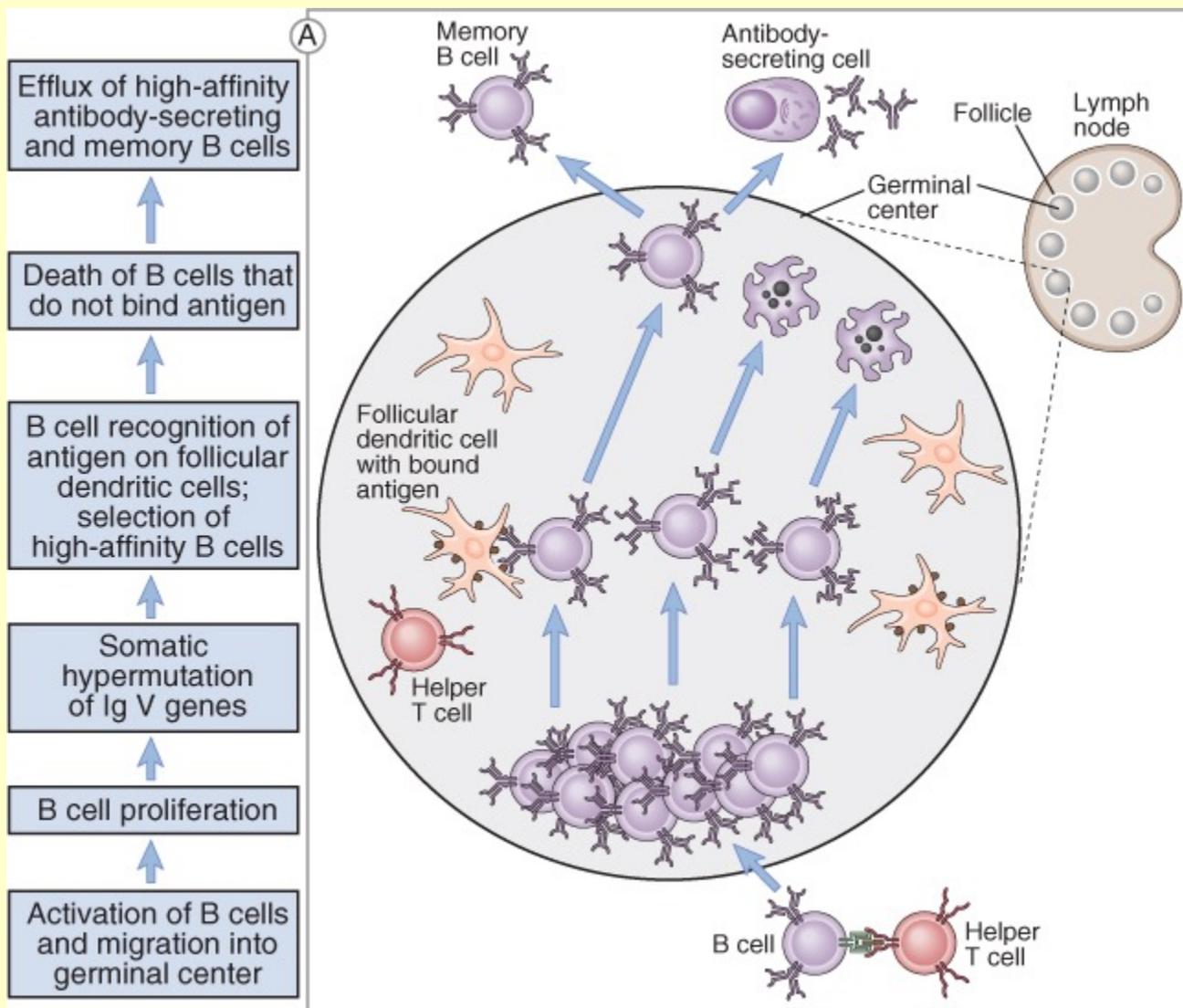
Follikuläre dendritische Zelle 2.

- Unbestimmter Ursprung (*haematopoetisch oder lokale mesenchymale*)
- Nicht-phagozytierend, nicht-adhärent
- Phenotypenmarker: CD21/35, Fc γ R, induzierbares VCAM-1
- CXCL13-Produktion → B-Zellanziehung

Funktion:

- Lang anhaltende Speicherung der Antigene in Immunkomplexen (*Antikörper/Komplement*) – IKKOSOMA - Zentrozytenbindung
- Zellulärer Vermittler der B-Zell-Selektion in Keimzentrum-Reaktion
- Mögliche Beteiligung im immunologischen Gedächtnis

Selektion spezifischer B-Zellen



Isotypenwechsel

= C-Gene der schweren Kette umwandeln

Mäusliche und menschliche Ig schwere Kette konstante Genregionen:

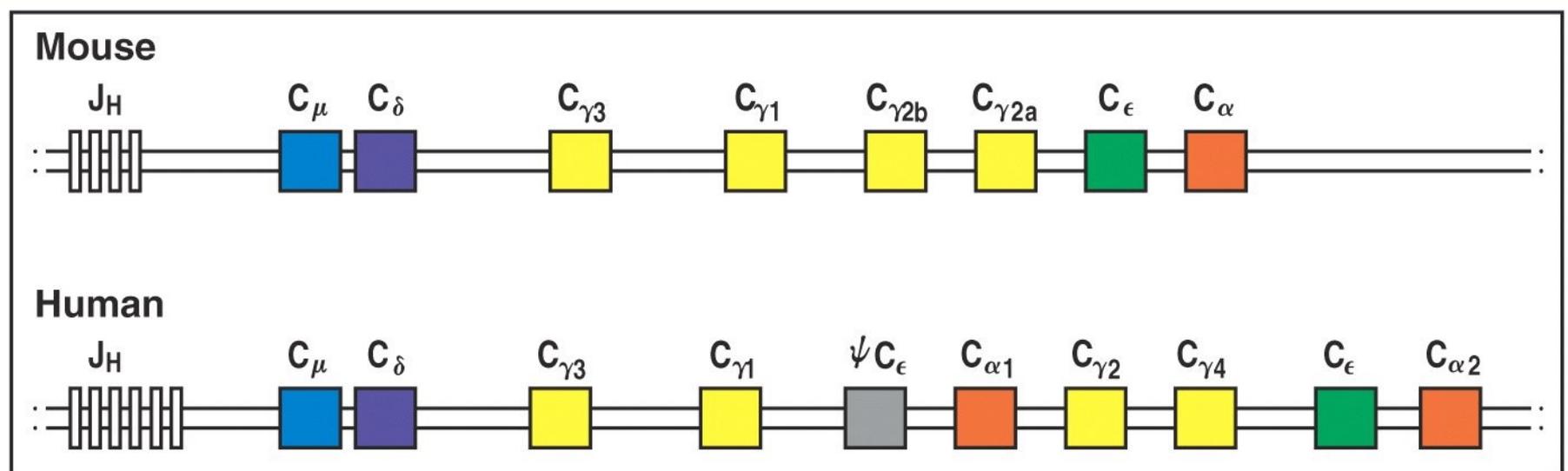


Figure 4-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Klassenwechsel-Rekombination

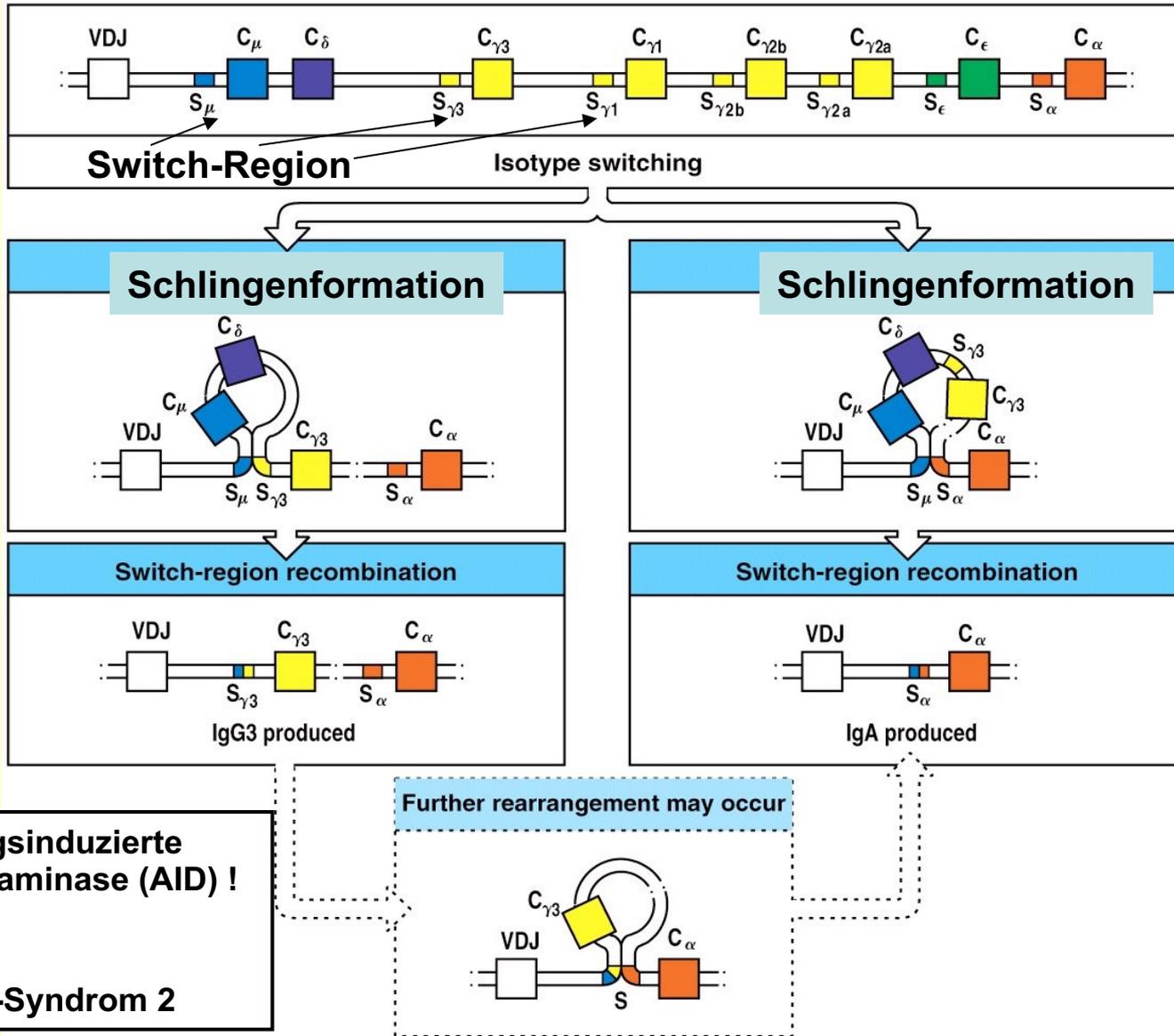


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Regulierung des Isotypenwechsels

Rolle von Zytokinen bei Regulierung des Isotypenwechsels

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Induktion

Hemmung

3 Signale:
 - Antigen
 - Zytokine
 - CD40

Zusammenfassung

Immunologisches Gedächtnis ist ein T-abhängiger Prozess

	T-abhängig	T-unabhängig
Affinitäts- reifung	+	-
Isotypen- wechsel	+	beschränkt
Gedächtnis	+	-

Wichtigste Schritte der humoralen Immunantwort

- Helfer-T-Zellen erkennen MHC-II gebundene Antigenpeptide auf DC und bilden membranständige (Adhäsions-) und sezernierte Moleküle (Zytokine)
- Aktivierte Helfer-T-Zellen aktivieren B-Zellen, die dasselbe Antigen erkennen → **Bildung eines Primärfokus**
- Aktivierte B-Zellen wandern zu den Follikeln und bilden **Keimzentren**
- Proliferation der B-Zellen (Zentroblasten)
- Differenzierung – somatische Hypermutation → Selektion der B-Zellen (Zentrozyten) mit hochaffinem BcR = Affinitätsreifung
- Th - Zytokine steuern Isotypenwechsel in den B-Zellen
- Überlebende B-Zellen des Keimzentrums entwickeln sich entweder zu Plasma oder Gedächtniszellen.

PRIMÄRE B-ZELL-REIFUNG

SEKUNDÄRE B-ZELL-REIFUNG

Antigenunabhängig

I. Knochenmark

Hämatopoetische Stammzelle

Lymphatischer Präkursor

Reife, naive B-Zelle

II. Milz

Transitionelle B-Zelle

Marginale Zone B-Zelle (IgM⁺⁺/IgD^{+/-}, CD21^{+/-}, CD23^{+/-})

Follikuläre Präkursor-B-Zelle

Antigenabhängig

III. Lymphknoten

Follikuläre B-Zelle (B2)
(IgM⁺⁺/IgD⁺⁺, CD21⁺⁺, CD23⁺⁺)

Antigen

Extrafollikuläre Reaktion

kurzlebende Plasmazelle

IgM Produktion

Zentrum-Germinativum-Reaktion

1. Zentroblast
2. Zentrozyt

Affinitätsreifung
(somatische
Hypermutation)

Isotypenwechsel
(RAG 1 / 2)

langlebende Plasmazelle
(einige Monate)
IgG/A/E-Produktion

Gedächtnis-B-Zelle
(einige Jahre)

Rezirkulation:
Lymphknoten –
Blut - Milz