

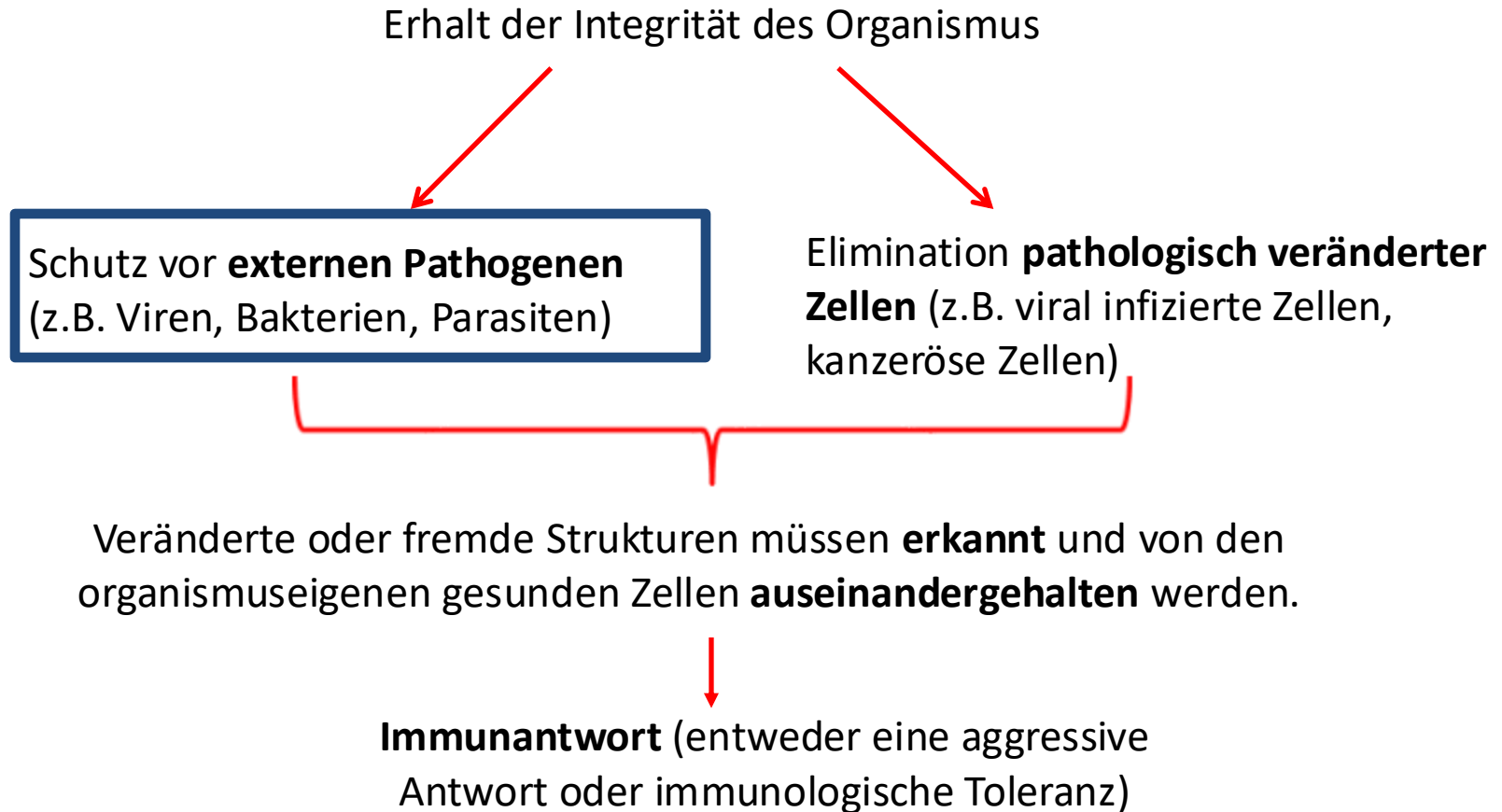
Grundlagen der Immunologie

17.-18. Vorlesung

Effektormechanismen der zellvermittelten Immunität (CMI):

1. Zytotoxizität
2. Th1-zellvermittelte Makrophagenaktivierung → Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (DTH)

Hauptaufgaben des Immunsystems



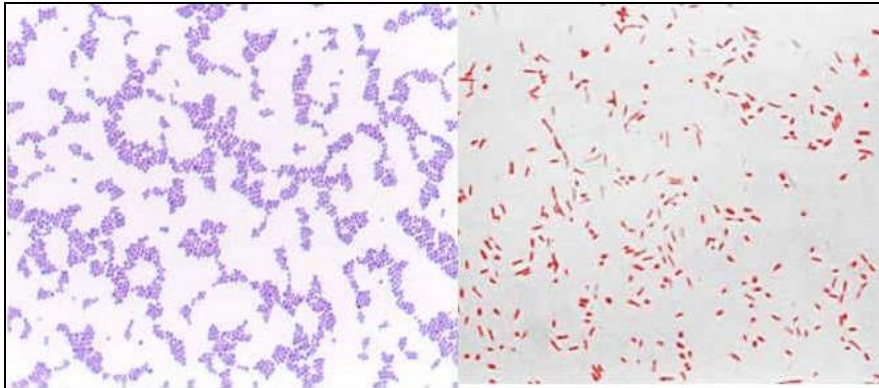
ACHTUNG! Die **Namen einiger Pathogene** werden auf den nächsten Folien gezeigt. Sie **müssen diese nicht** für die Immunologieprüfung **lernen**. Konzentrieren sie sich auf die Mechanismen die präsentiert werden.

Was bedroht uns? I.

1. Bakterien

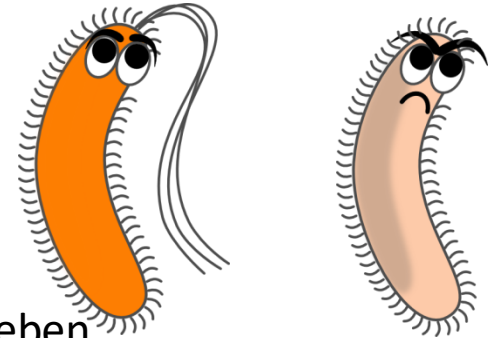
Gram-positiv

Gram-negativ



Die **Gram Färbung** wird genutzt um Bakterien aufgrund der **chemischen Eigenschaften der Zellwand** auseinander zu halten.

Nicht alle Bakterien verursachen Krankheiten in gesunden Individuen mit einem funktionierenden Immunsystem, aber fast alle Bakterien können bei immunsupprimierten Patienten pathogen sein.



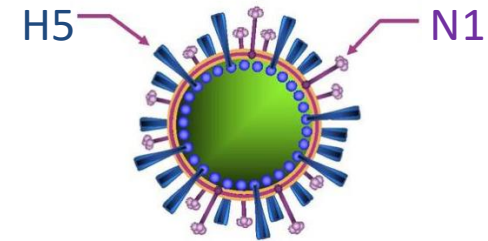
Z.B.:
Staphylococcus aureus, *Escherichia coli,*
Streptococcus pneumoniae *Salmonella enterica*

Humanes Mikrobiom Projekt: Ca. 10.000 Bakterienspezies leben im menschlichen Körper.^[1.] (etwa **10^{14} Bakterien**, während der Körper aus **$3,7 \times 10^{13}$ Zellen** besteht.^[2.])

Was bedroht uns? II.

2. Viren (Bestandteile: Einzel- oder Doppelsträngige Nukleinsäurekette, Äußere Protein Hülle die man Capsid nennt)

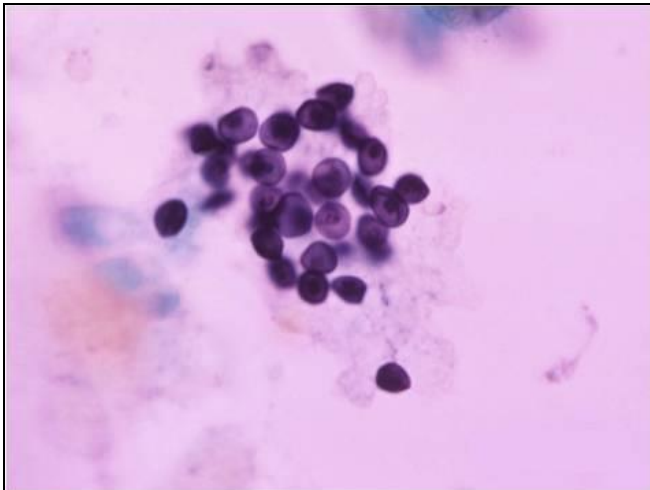
- **DNA Viren** (z.B. Herpes Viren, HPV)
- **RNA Viren** (e.g. Influenza Viren)



H5N1 Influenza Virus

3. Fungi

- Etwa 1,5 Millionen Fungusspezies leben auf der Erde, davon sind ca. 300 für Menschen pathogen.
- Schwere Pilzinfektionen finden sich hauptsächlich nur in **immundefizienten Patienten**.^[3.]



Pneumocystis jirovecii Zellen im Sputum eines Patienten mit AIDS.^[4.]

Was bedroht uns? III.

4. Protozoen (einzellige eukaryotische Parasiten), z.B.:

- *Plasmodium* Spezies → **Malaria**^[5.]
- *Trichomonas* → Vaginitis, Urethritis^[6.]
- *Toxoplasma gondii* → Toxoplasmose^[7.]



Der begeißelte *Trichomonas vaginalis*, verursacher von Trichomoniasis, die häufigste nicht-virale STD mit 248 Millionen Fällen pro Jahr weltweit.^[9.]

5. Mehrzellige Parasiten

- In der entwickelten Welt untypisch.
- Haben normalerweise **komplexe Lebenskreisläufe**.
 - **Helminthen**
 - Arthropoden (e.g. Krätze, Pedikulose)

6. Prion

Infektiöses **Protein** (PrP) mit abnormer Folding.

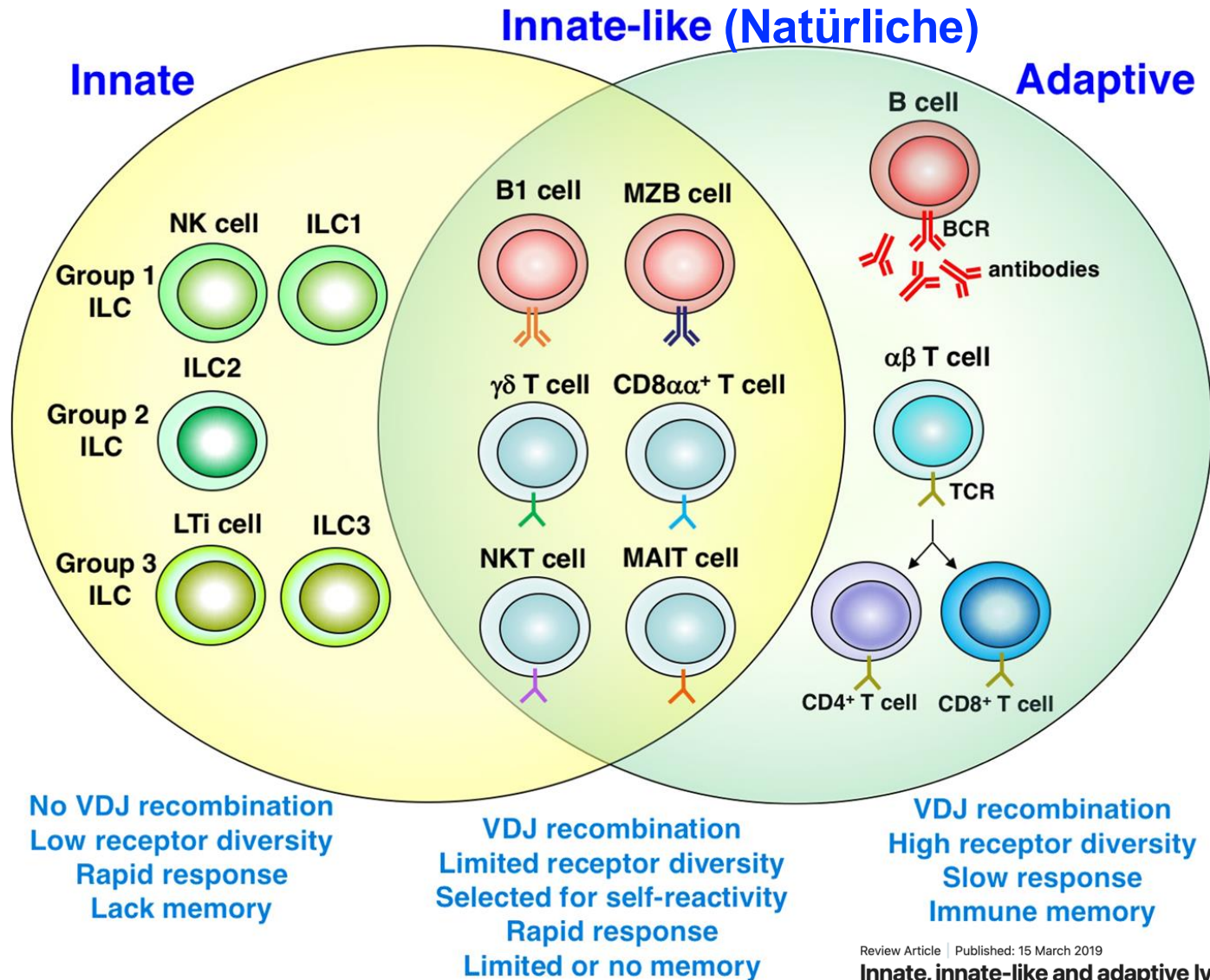
Verursacht verschiedene Arten von TSE.^[8.]

(TSE: Transmissible spongiform encephalopathy)



Loa loa („Augenwurm“) Infektion der Konjunktiva. (Ca. 10 Millionen infizierte Menschen leben in Afrika.^[10.])

Lymphozytgruppen



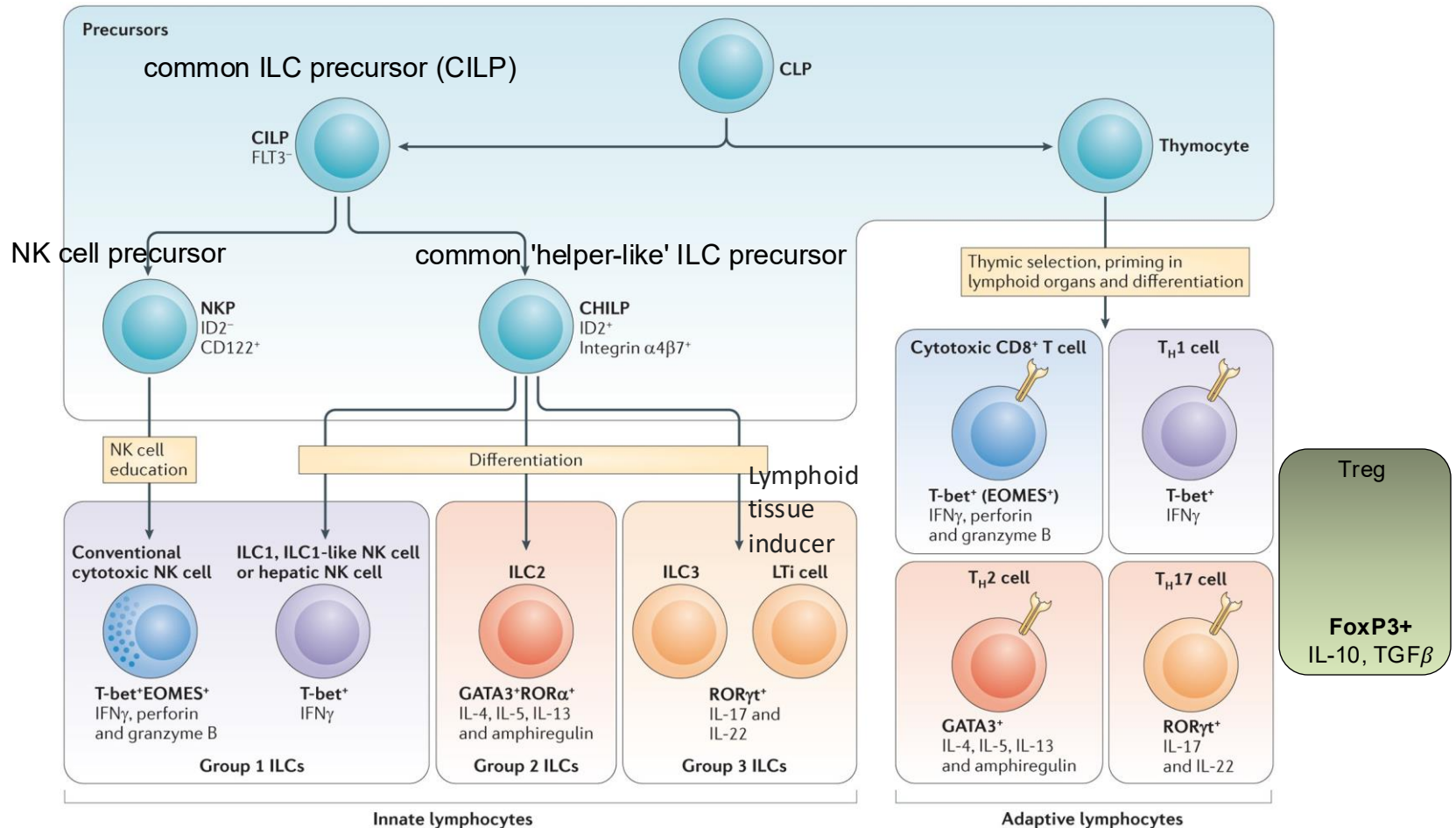
Review Article | Published: 15 March 2019

Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE

Luc Van Kaer , Joshua L. Postoak, Chuan Wang, Guan Yang & Lan Wu

Cellular & Molecular Immunology 16, 531–539 (2019) | [Cite this article](#)

Differenzierung der Lymphozyten



Opinion | Published: 18 August 2014

Interactions between innate and adaptive lymphocytes

Georg Gasteiger & Alexander Y. Rudensky

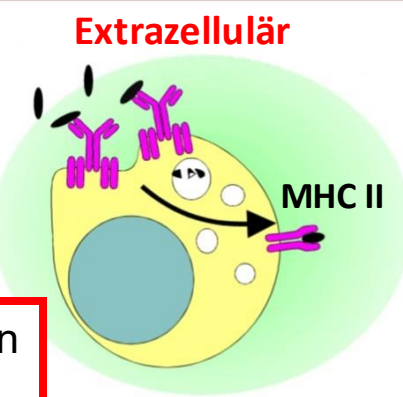
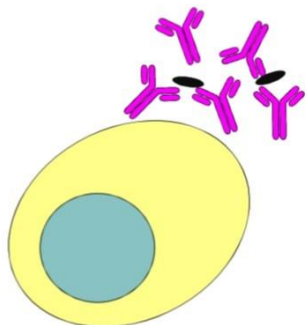
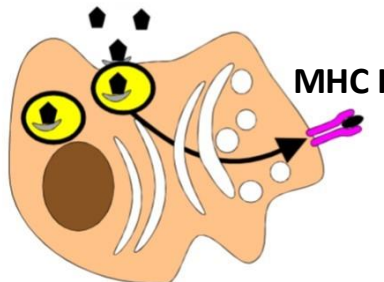
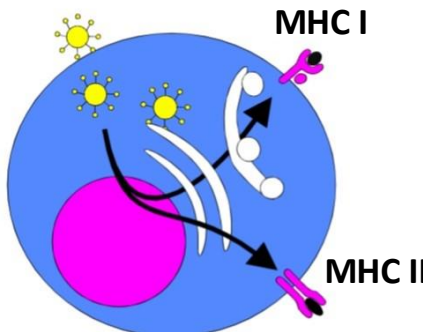
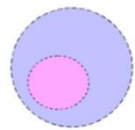
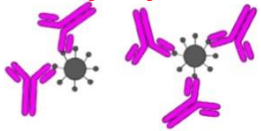
Nature Reviews Immunology 14, 631–639 (2014) | [Cite this article](#)

Nature Reviews | Immunology

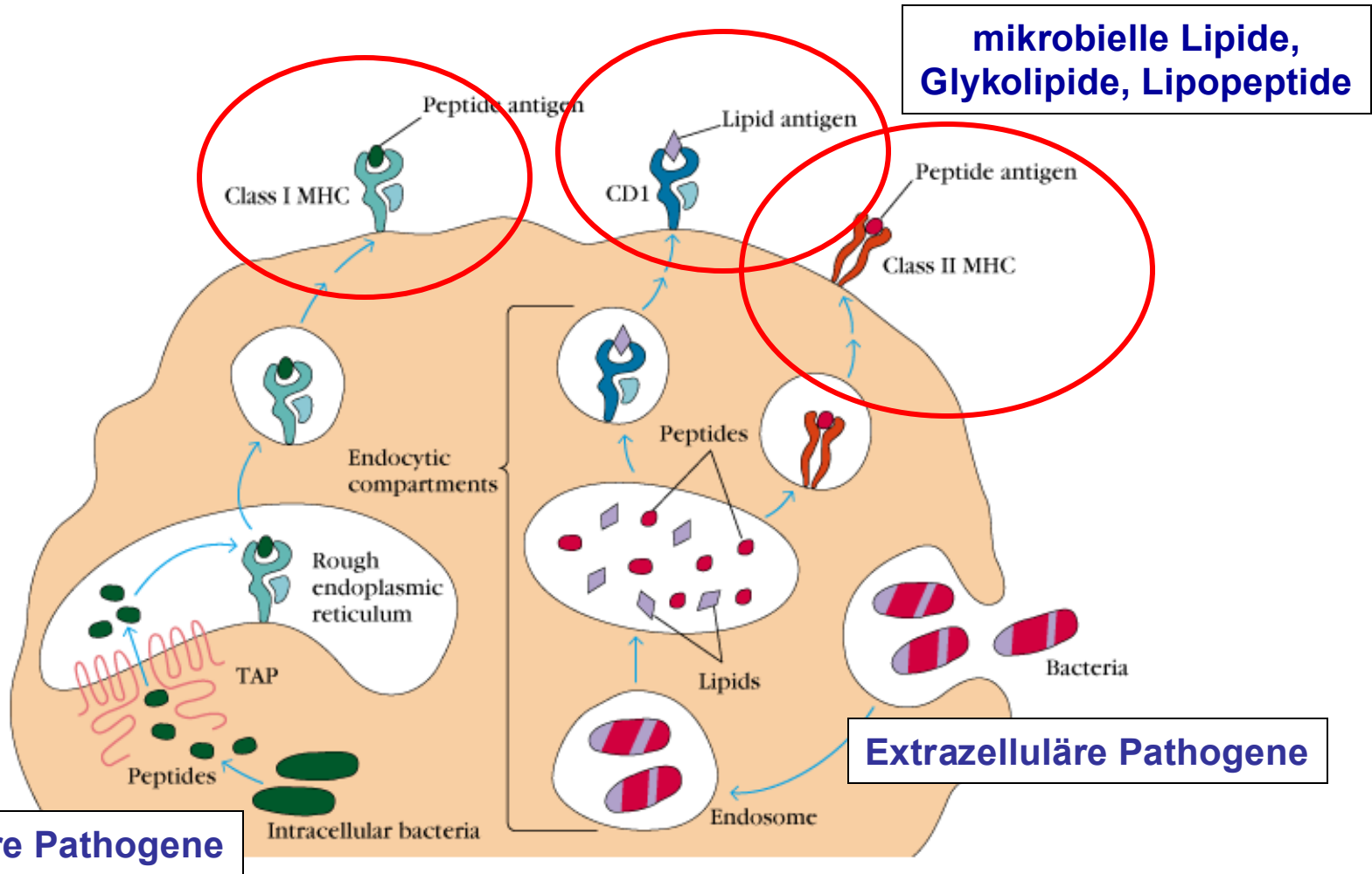
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

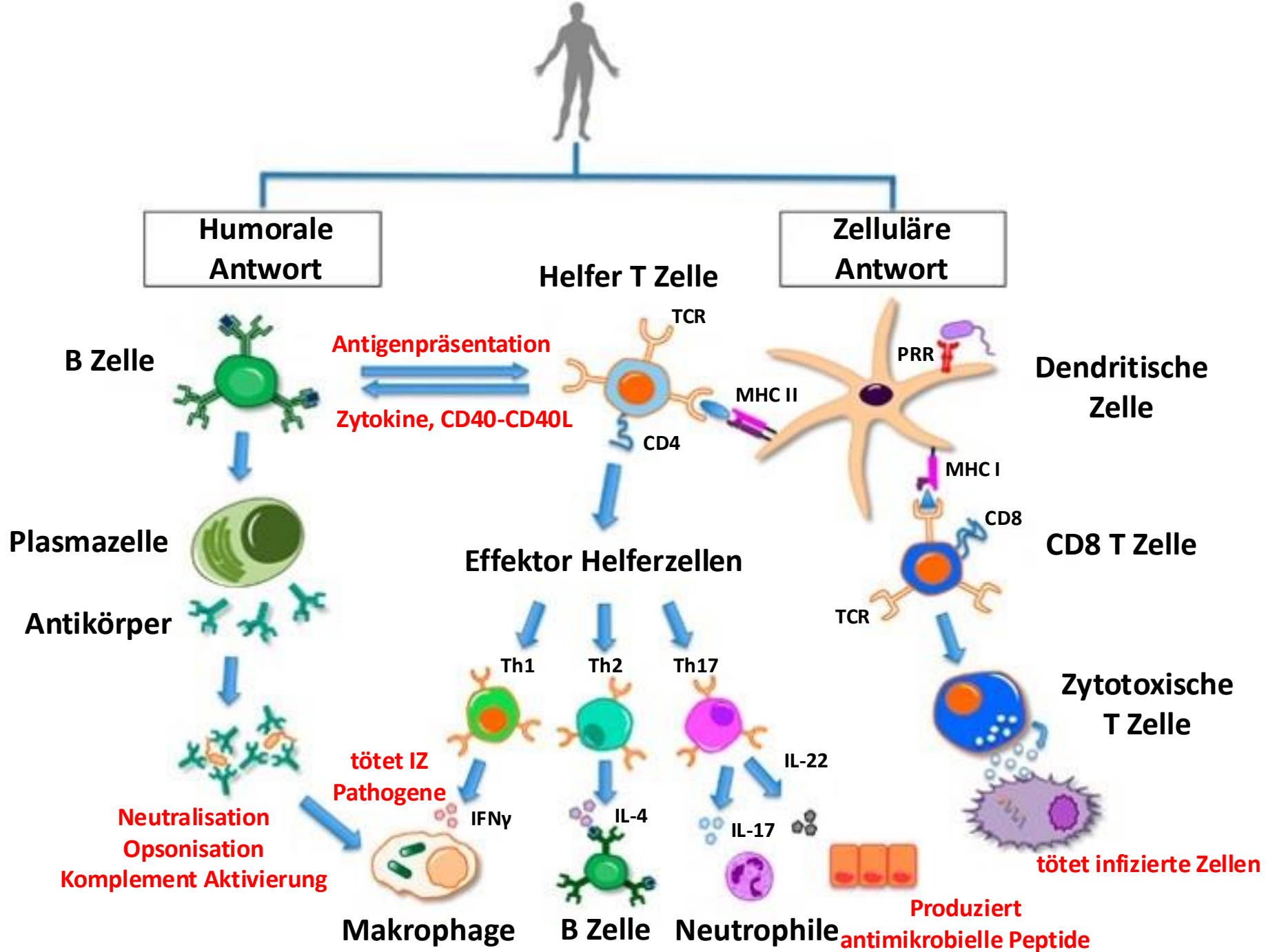
- Mykobakterium tuberculosis
- Mykobakterium leprae
- Salmonella typhimurium
- Listeria spp.
- Yersinia pestis
- Legionella pneumophila
- Leishmania spp.
- Histoplasma
- Trypanosoma

- Viren
- Chlamydia
- Listeria
- Protozoen

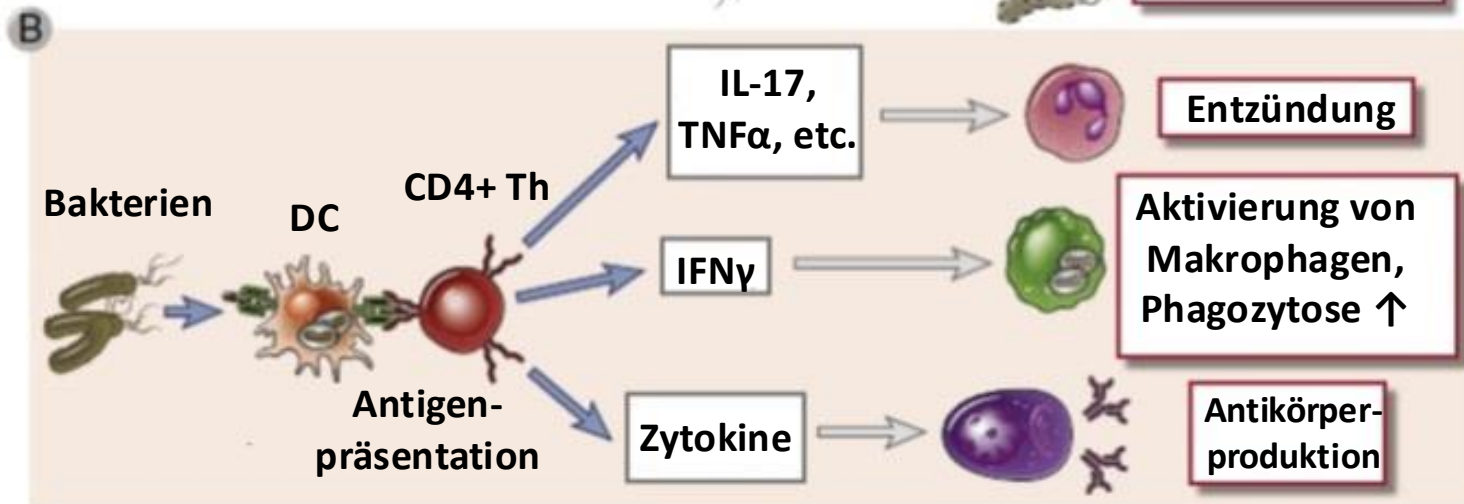
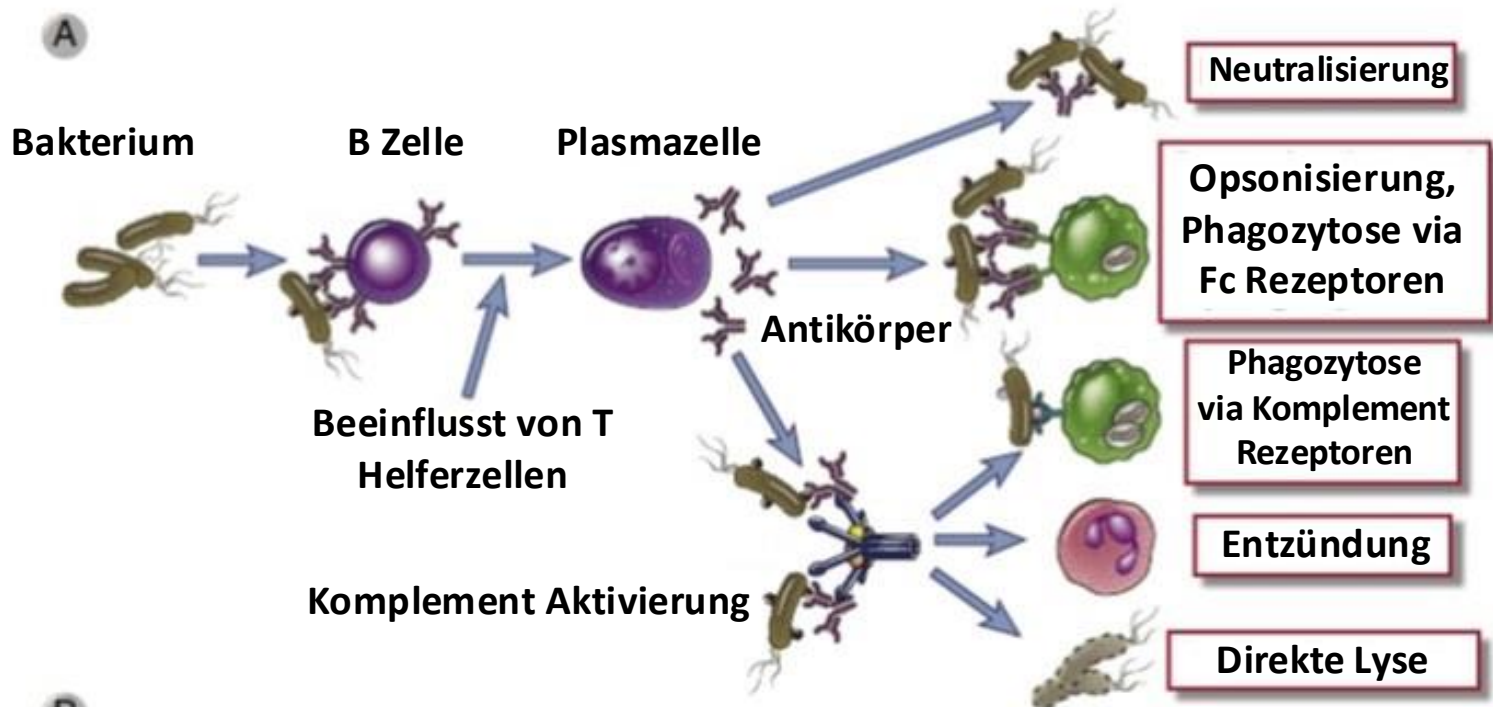
Art des Pathogens	Antigenpräsentation und Verarbeitung	Antwort
Extrazellulär 	Abbau: In sauren Vesikeln Peptidbindung: MHC II Präsentation: Für CD4+ T Zellen	Antikörperproduktion 
Intravesikulär 	Abbau: In sauren Vesikeln Peptidbindung: MHC II Präsentation : Für CD4+ T Zellen	Töten des Pathogens in Vesikeln  Aktivierung durch Th1 Zellen
Zytosolisch 	Abbau: Im Zytoplasma Peptidbindung : MHC I, MHC II Präsentation : Für CD8+ T Zellen, Für CD4+ T Zellen	Töten der infizierten Zelle  Antikörperproduktion 

Antigenpräsentation





Humorale Antwort gegen externen Pathogenen (z.B. Viren, Bakterien, Parasiten)



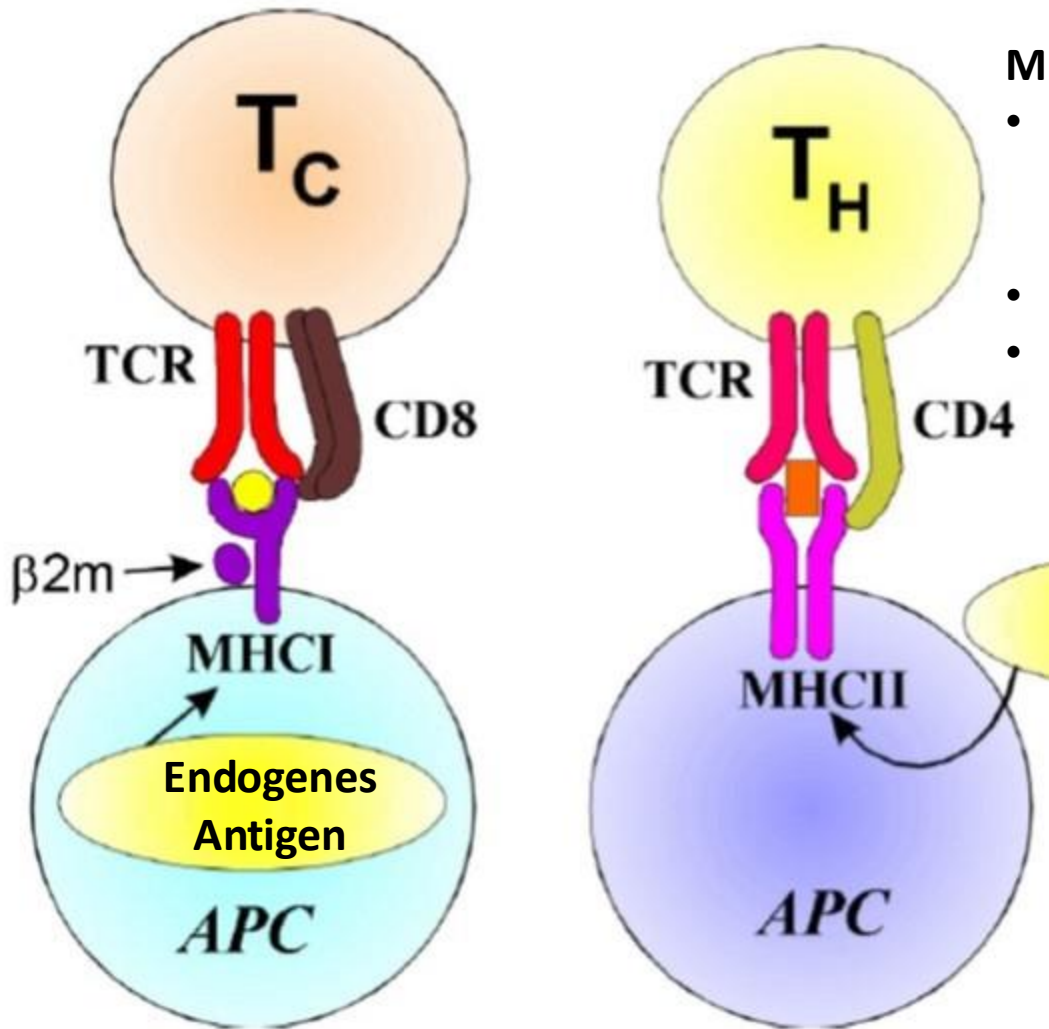
Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

Zytotoxizität	Th1-vermittelte Makrophagenaktivierung
<u>Effektorzellen</u> sind mit direkter zytotoxischer Tätigkeit versehen: - CTL (CD8+ Tc), - $\gamma\delta$ T- Zellen - NK- Zellen, NK-T-Zellen - Makrophagen	<u>Effektorzellen</u> produzieren Zytokine: - Th1- Zellen: IL-2, INFγ, GM-CSF - Makrophagen: IL-12
<u>zytosolische Antigene in den Zielzellen:</u> - Intrazelluläre Viren und Bakterien - Allogene Zellen - mit kleinen Histokompatibilitätsantigenen - Tumorzellen - chemisch geänderte Zellen - Protozoen: Toxoplasma	<u>Antigene in Phagolysosomen der infizierten Makrophagen:</u> - intrazelluläre Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren - Kontaktantigene - Haptene (Metallionen, kleiner Molekül-komplex mit Hautproteinen) - Pneumocystis carinii

Zytotoxizität

CD8+ T-Zellen

Antigenerkennung der T Zellen



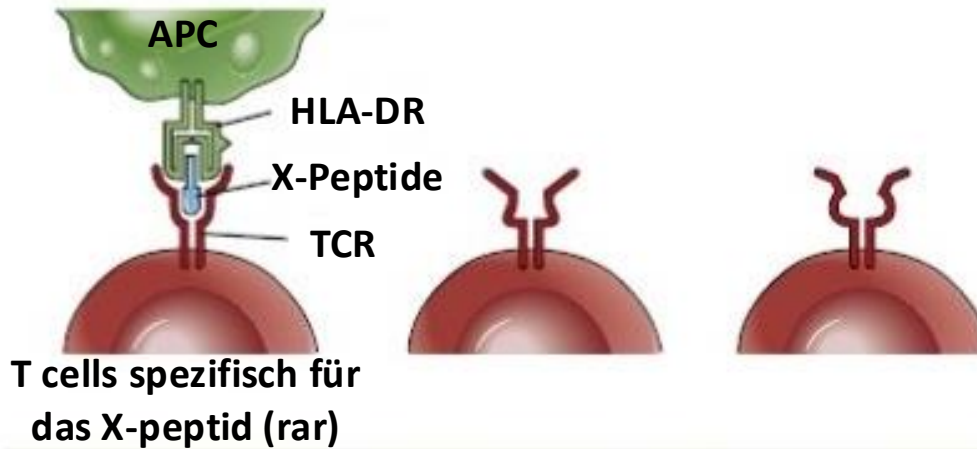
MHC Restriktion:

- **T Zellen** erkennen nur Antigene die via **MHC** Molekülen präsentiert werden.
- **Th Zellen** → nur via **MHC II**
- **Tc Zellen** → nur via **MHC I**

Exogen: Kommt von außerhalb der Zelle (z.B. Bakterienkomponenten)
Endogen: Kommt aus dem Zytoplasma der Zelle (z.B. virale Proteine die in infizierten Zellen synthetisiert werden)

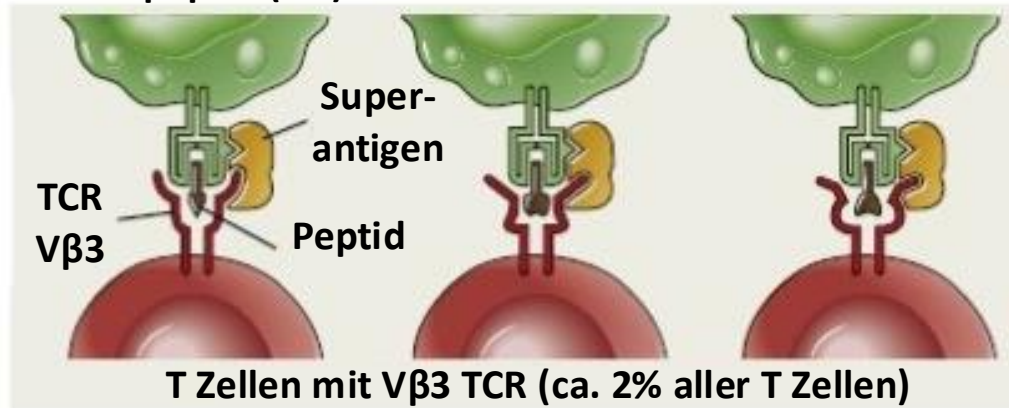
Superantigene

Normale Antigen-
präsentation



Nur T Zellen die das
präsentierte X-Peptid
erkennen werden
aktiviert

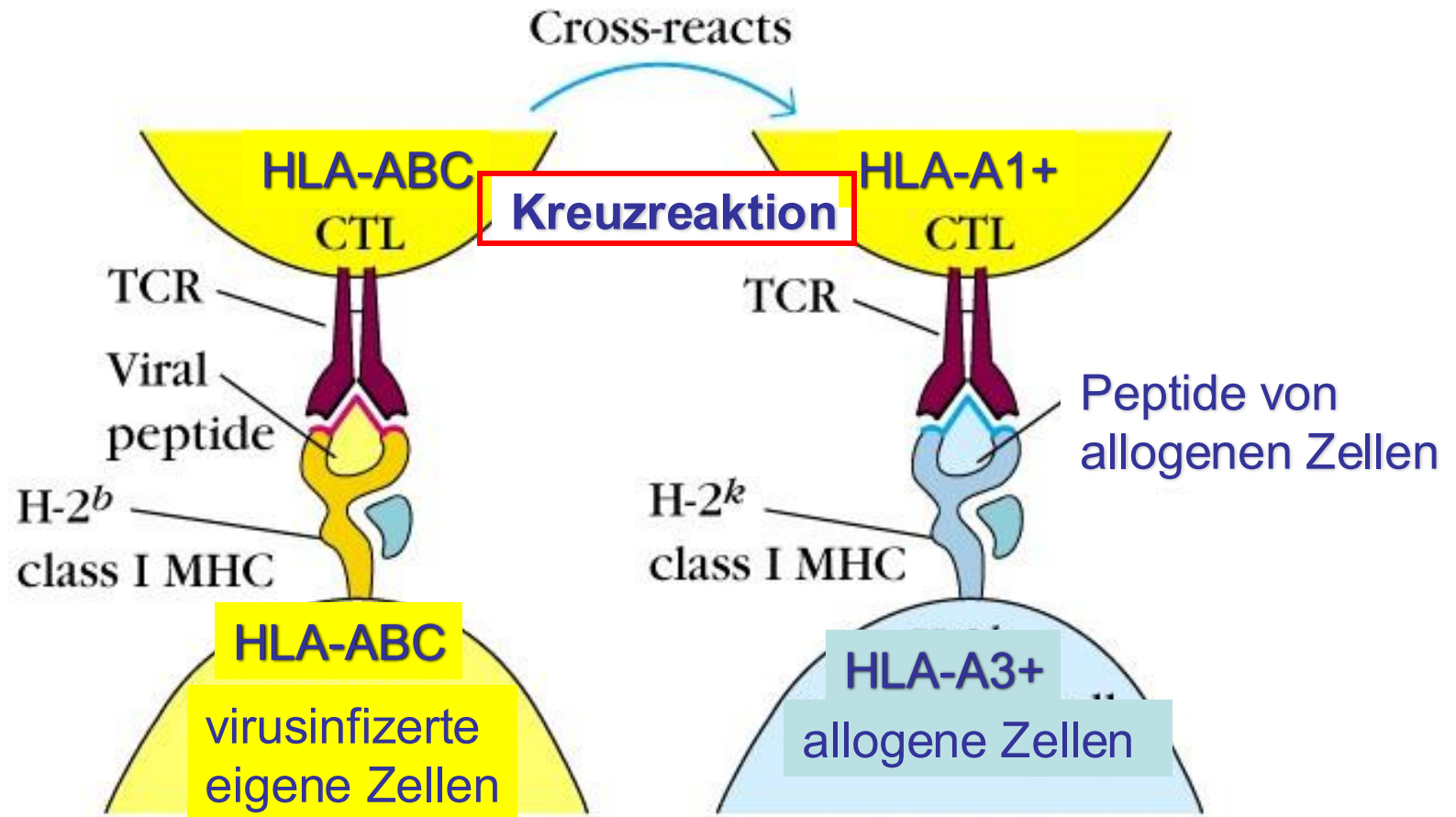
Binden eines
Superantigens an
den TCR-MHC
Komplex in T Zellen
mit V β 3 TCR



T Zell aktivierung
unabhängig vom
erkannten Antigen,
Zytokinsturm, Schock

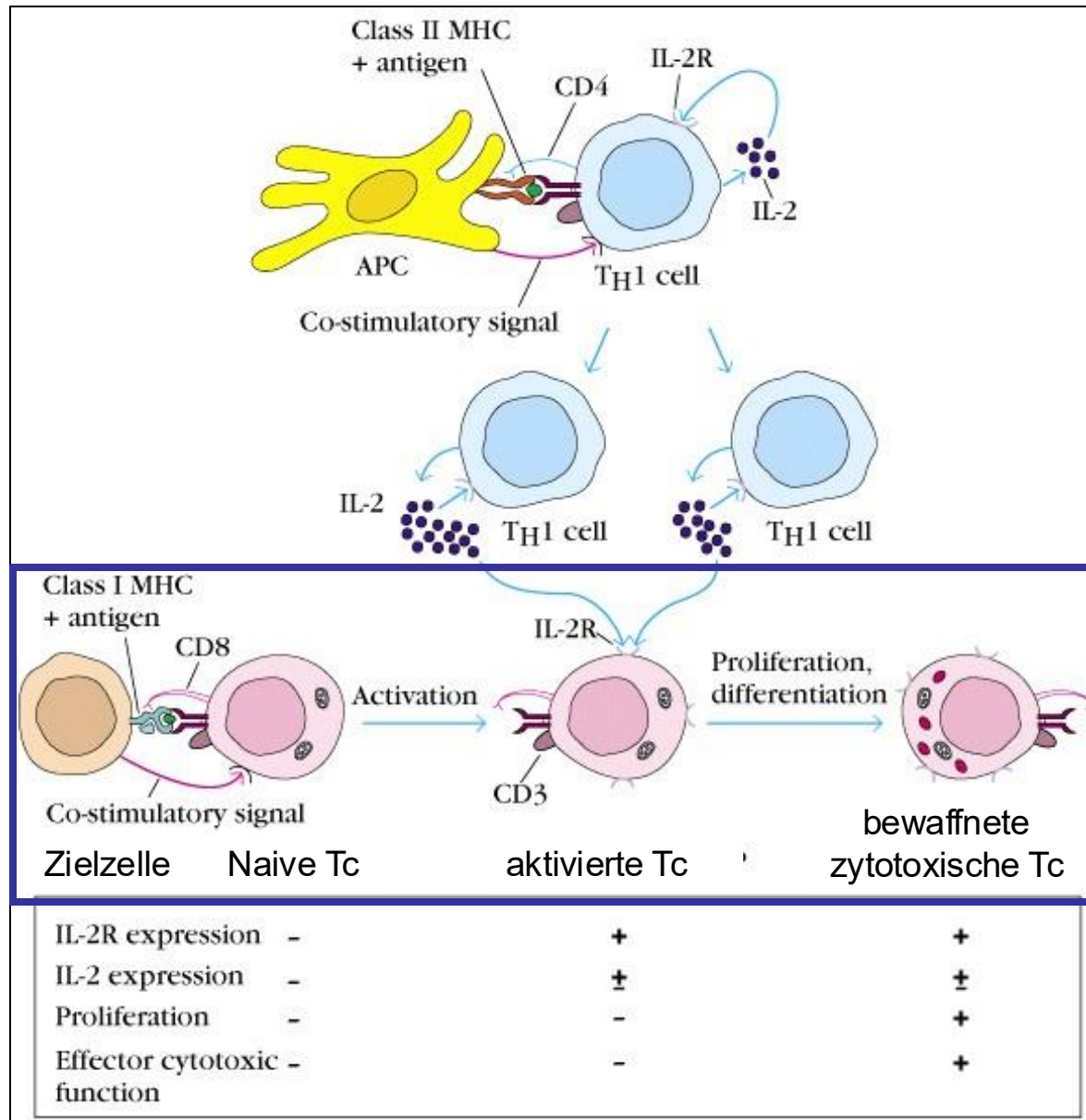
Einige Pathogene (wie *Staphylococcus aureus*) produzieren Toxine (Superantigene) die **viele T Zellen** über einen **nicht-spezifischen Weg aktivieren** können (evtl. bis zu 20% aller T Zellen gleichzeitig^[15.]). Diese Zellen produzieren inflammatorische Zytokine in abnormal großen Mengen (sog. “Zytokintsunami” oder “Zytokinsturm”) die zu einem Kreislaufschock führen. (**Toxic shock syndrome**)

CD8+ Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL

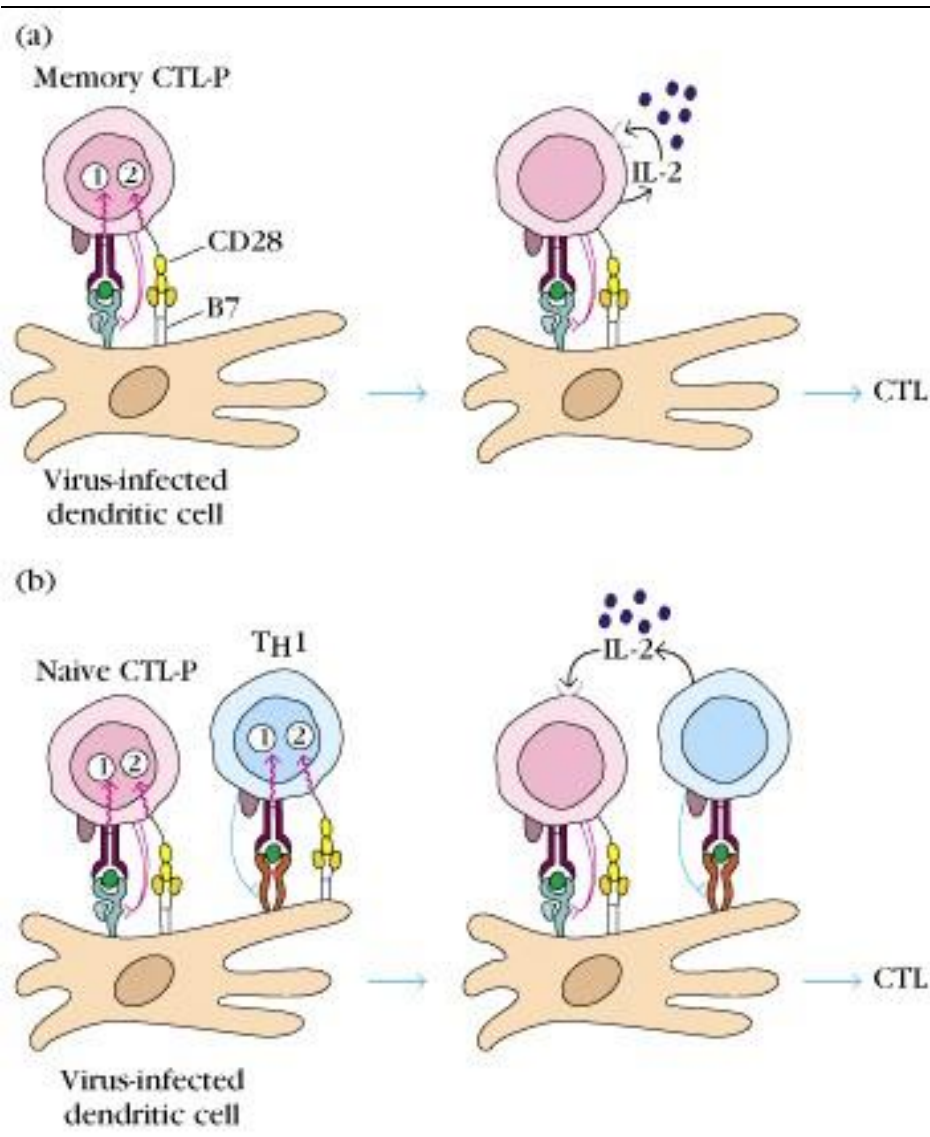


Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL
TcR $\alpha\beta$, CD8+ T-Zellen
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

Die Entstehung der Effektor CD8+ T-Zellen: CTL



Zur Aktivierung des Gedächtnis-CTL ist die Hilfe der Th1-Zellen nicht mehr nötig

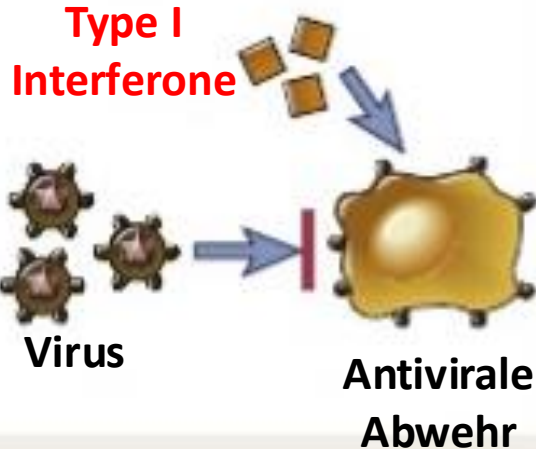


Gedächtnis-CTL: autokrine IL-2-Produktion

Naive CTL: Th1 sichert IL-2

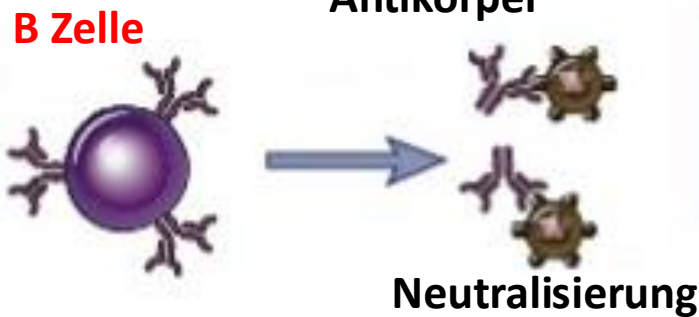
Immunantwort gegen Viren

ANGEBOREN



(fehlen von MHC I, virale Peptide auf der Oberfläche^[26.])

ADAPTIV



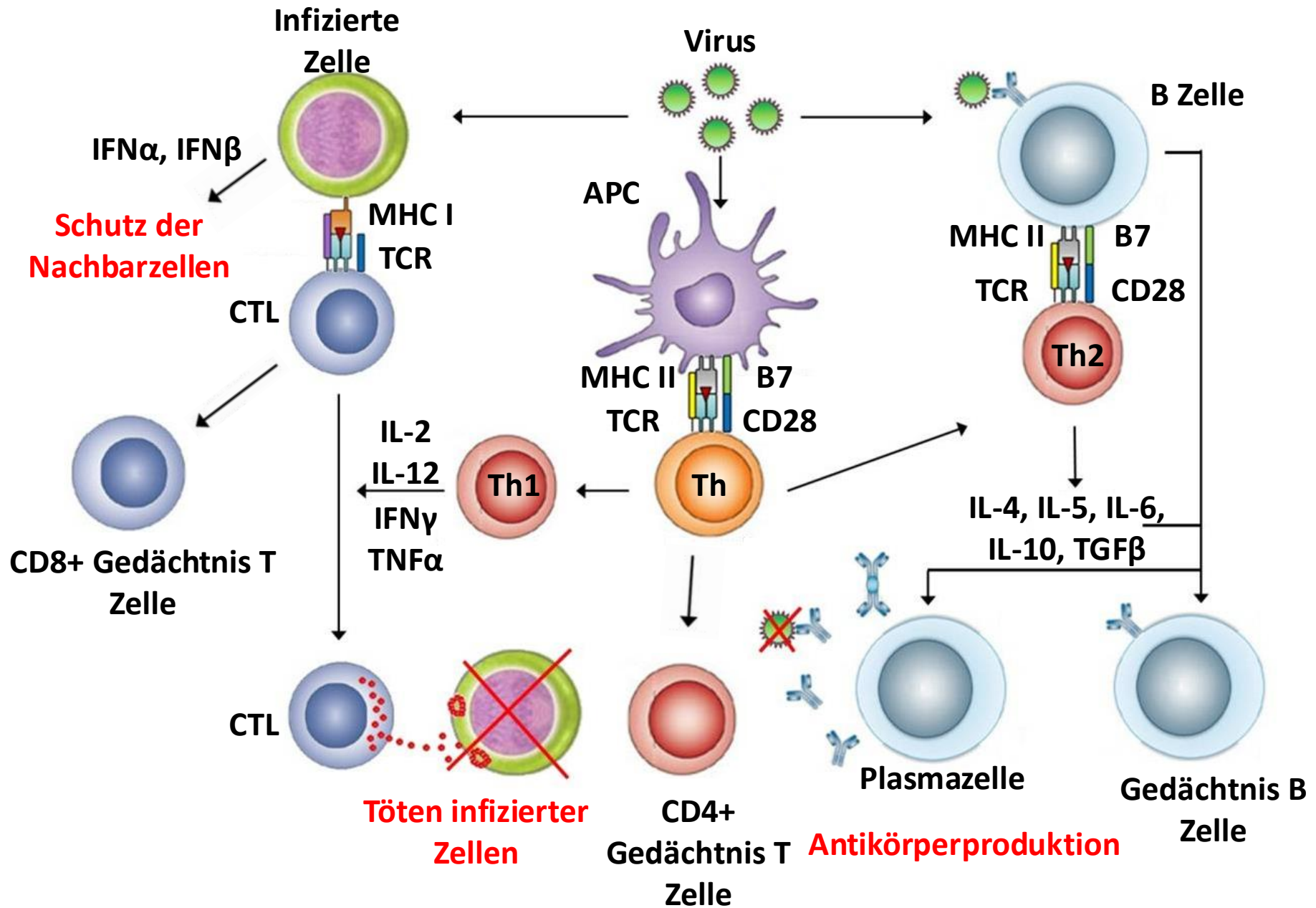
Verhindern der Infektion anderer Zellen



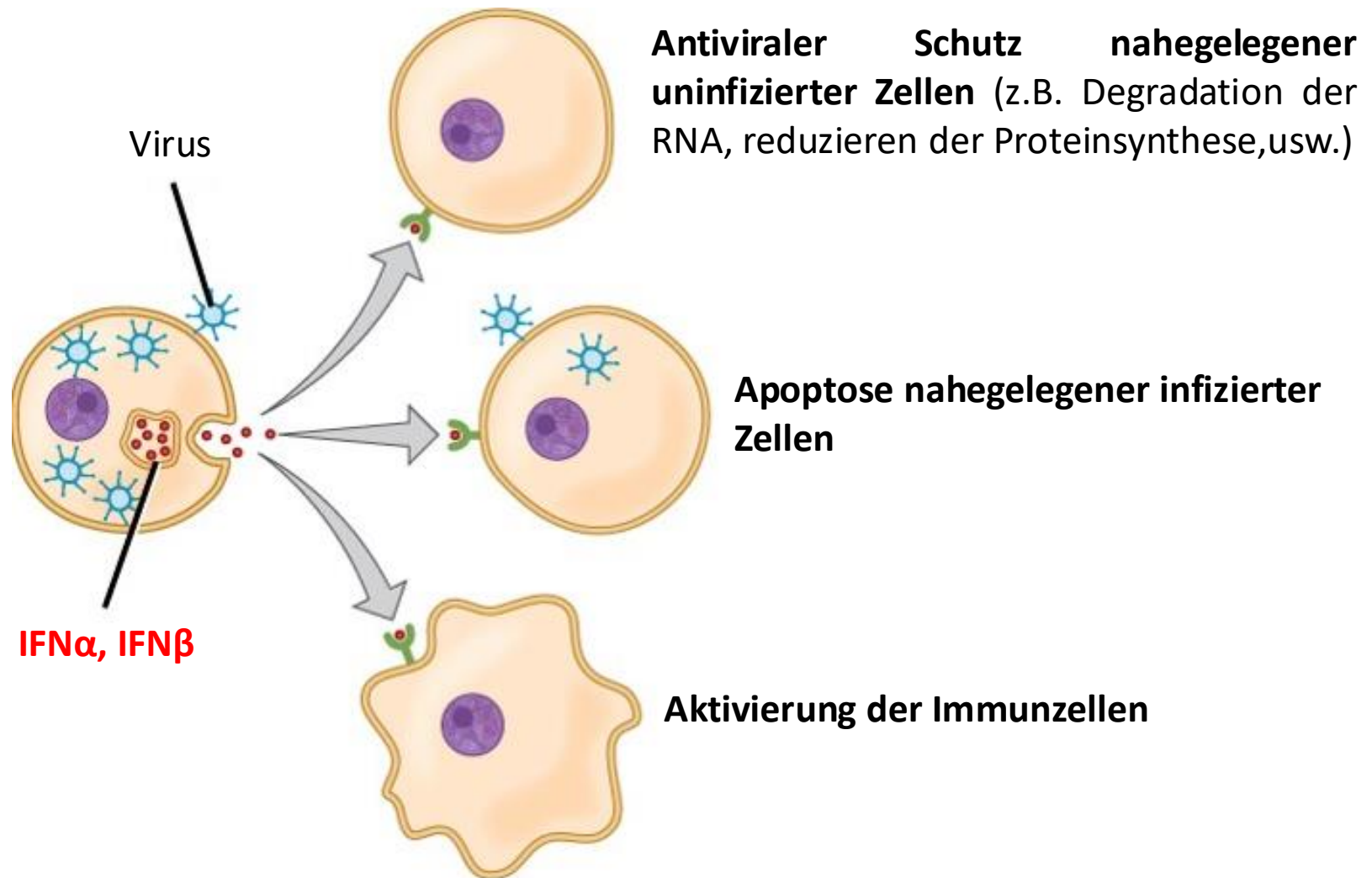
Tötet bereits infizierte Zellen

(virale Antigen durch MHC I präsentiert)

Adaptive Antwort gegen Viren

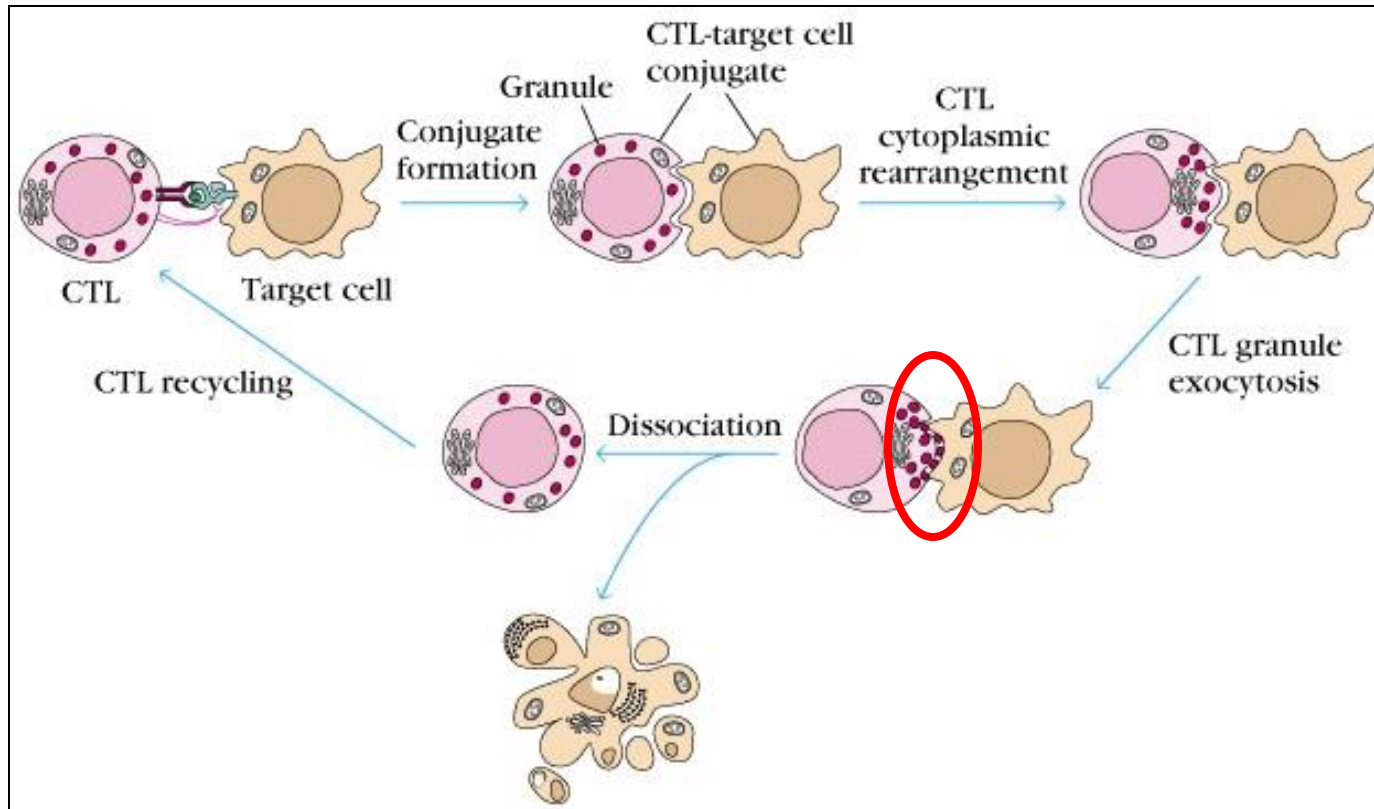


Typ I („natürliche“) Interferone^[27.]



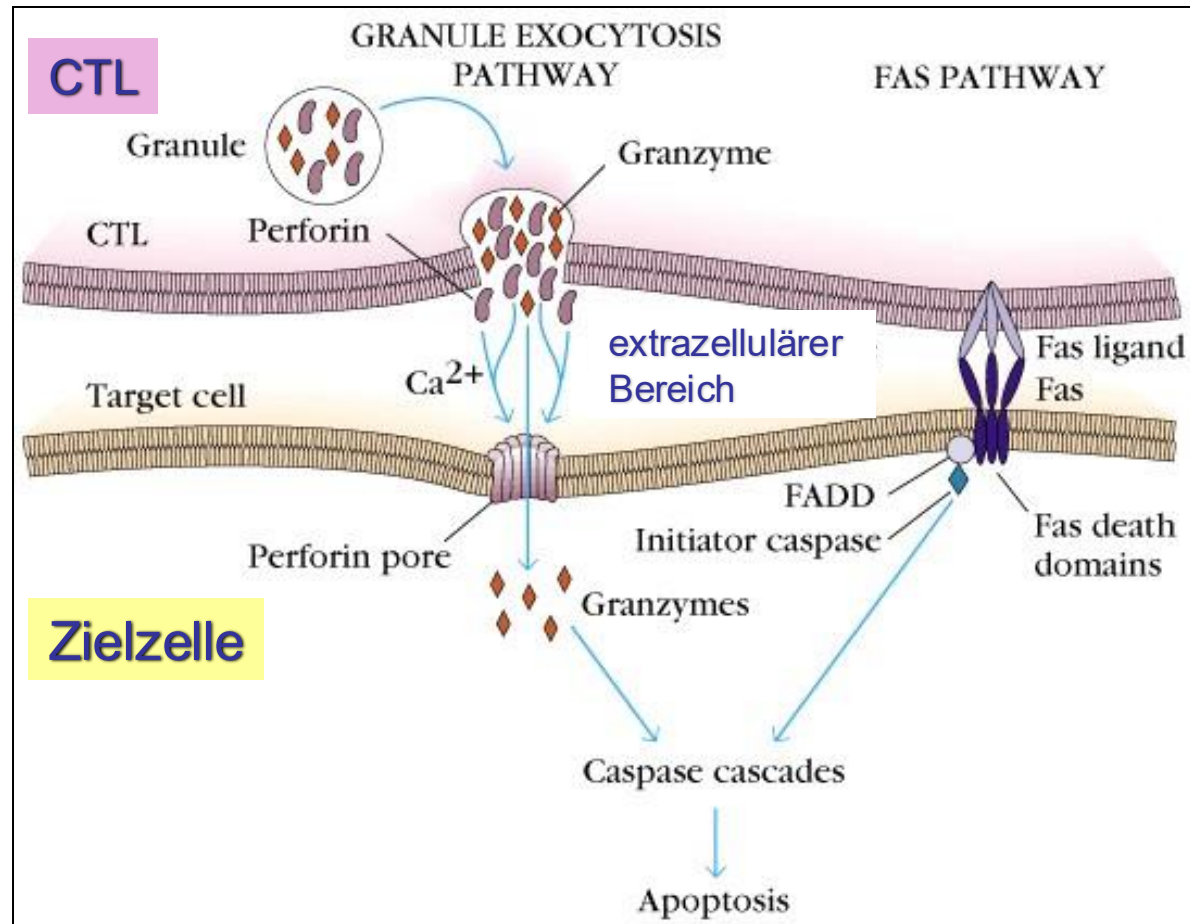
Apoptosis

Stadien der CTL-vermittelten Tötung von Zielzellen:



1. Antigenerkennung (MHC-I + Peptid auf Zielzelle)
2. Verknüpfung des CTLs mit der Zielzelle
3. CTL zytoplasmatische Rearrangierung
4. Entleerung der intrazellulären Granulen von CTL
5. Zielzelle-Apoptose
6. CTL-Ablösung von der getöteten Zielzelle

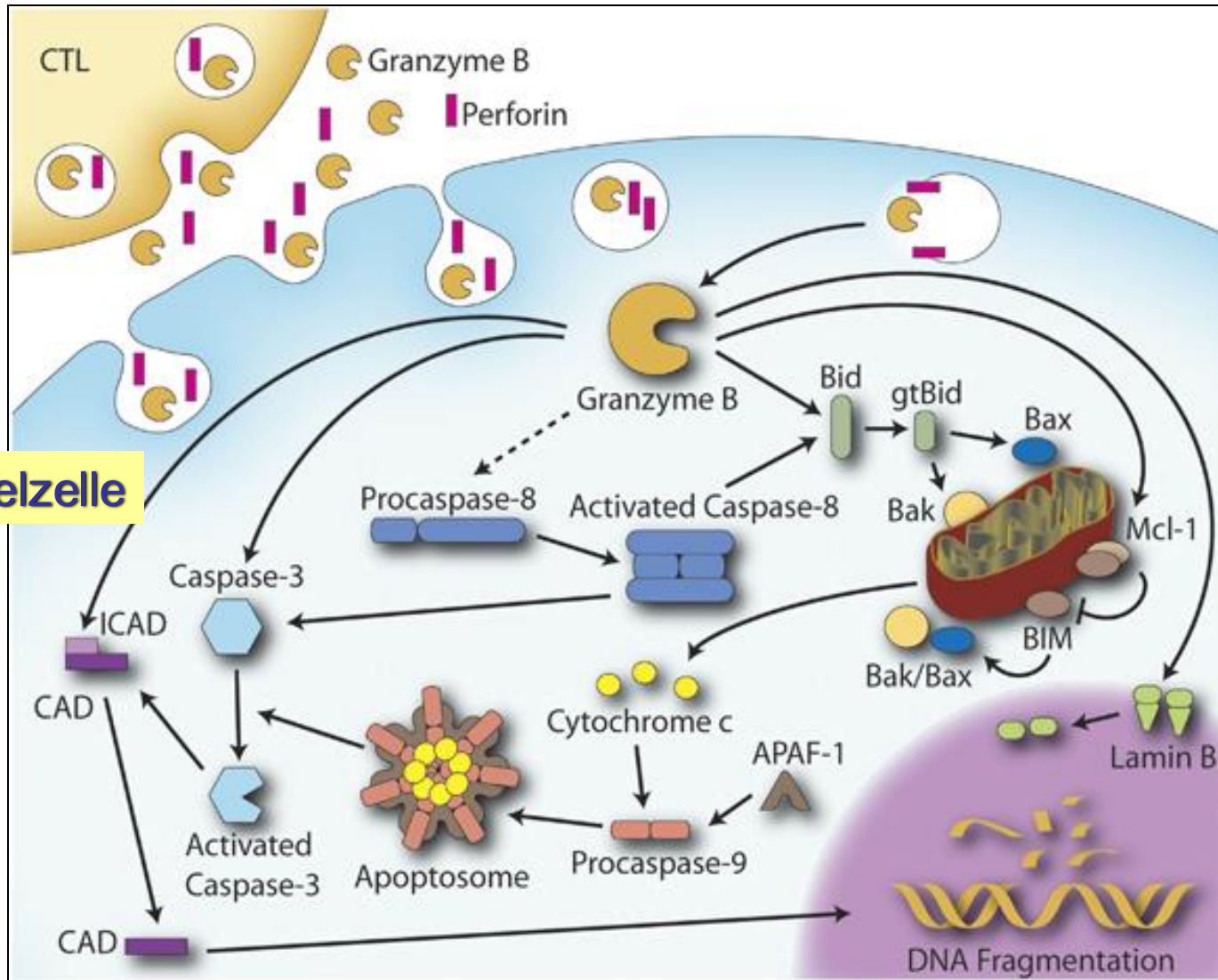
Zytotoxische T-Zellen können in den Zielzellen einen programmierten Zelltod herbeiführen



Lösliche zytotoxische Effektorproteine: Perforin und Granzyme
Membrangebundene Effektorproteine: Fas-Ligand (FAS-L)

Sekretorischer Mechanismus der Zytolyse

APOPTOSIS



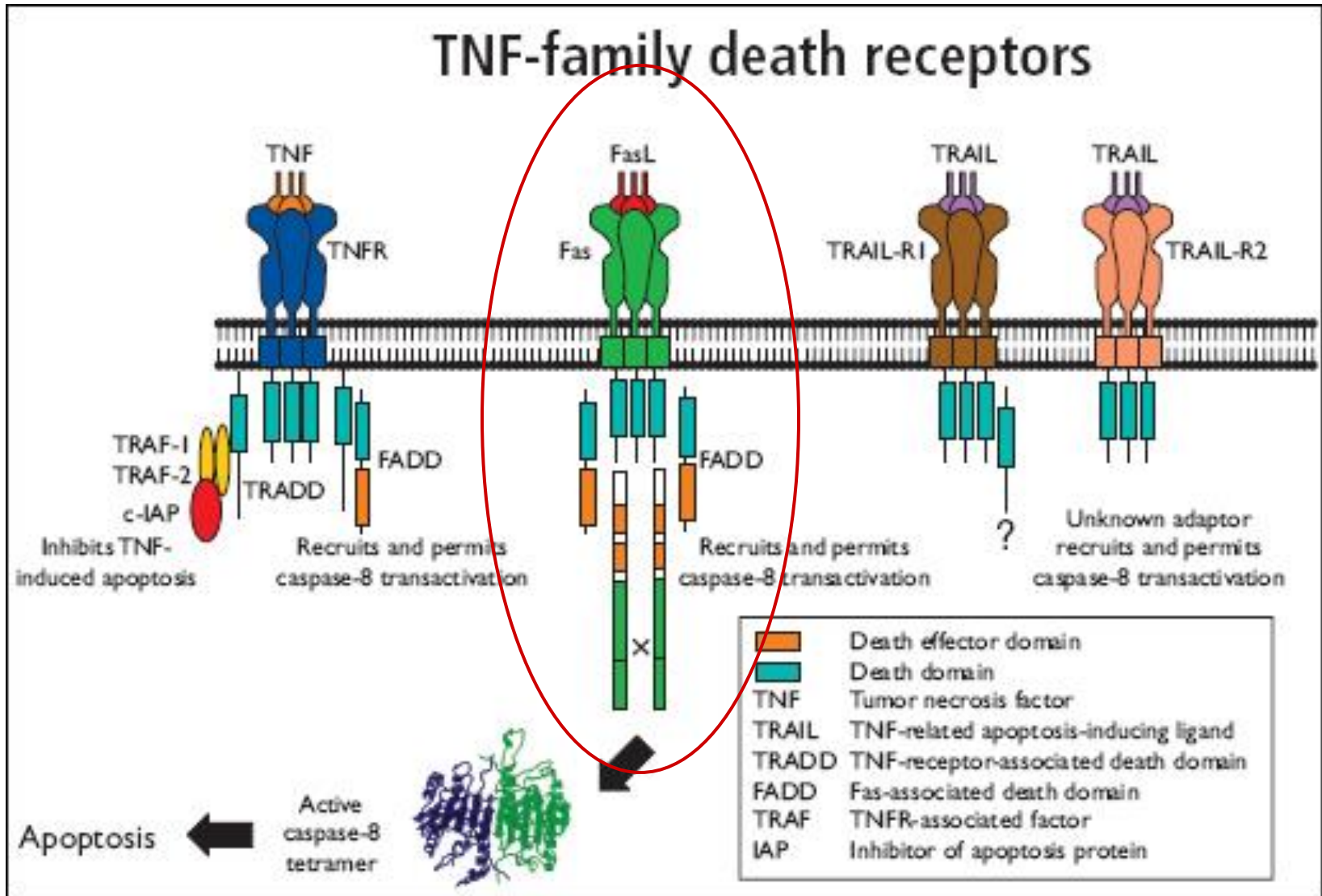
Granzyme B:

Induktion der
Apoptose

Granzyme A:

DNA-
Fragmentierung

Extrinsic Apoptosiswege



Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

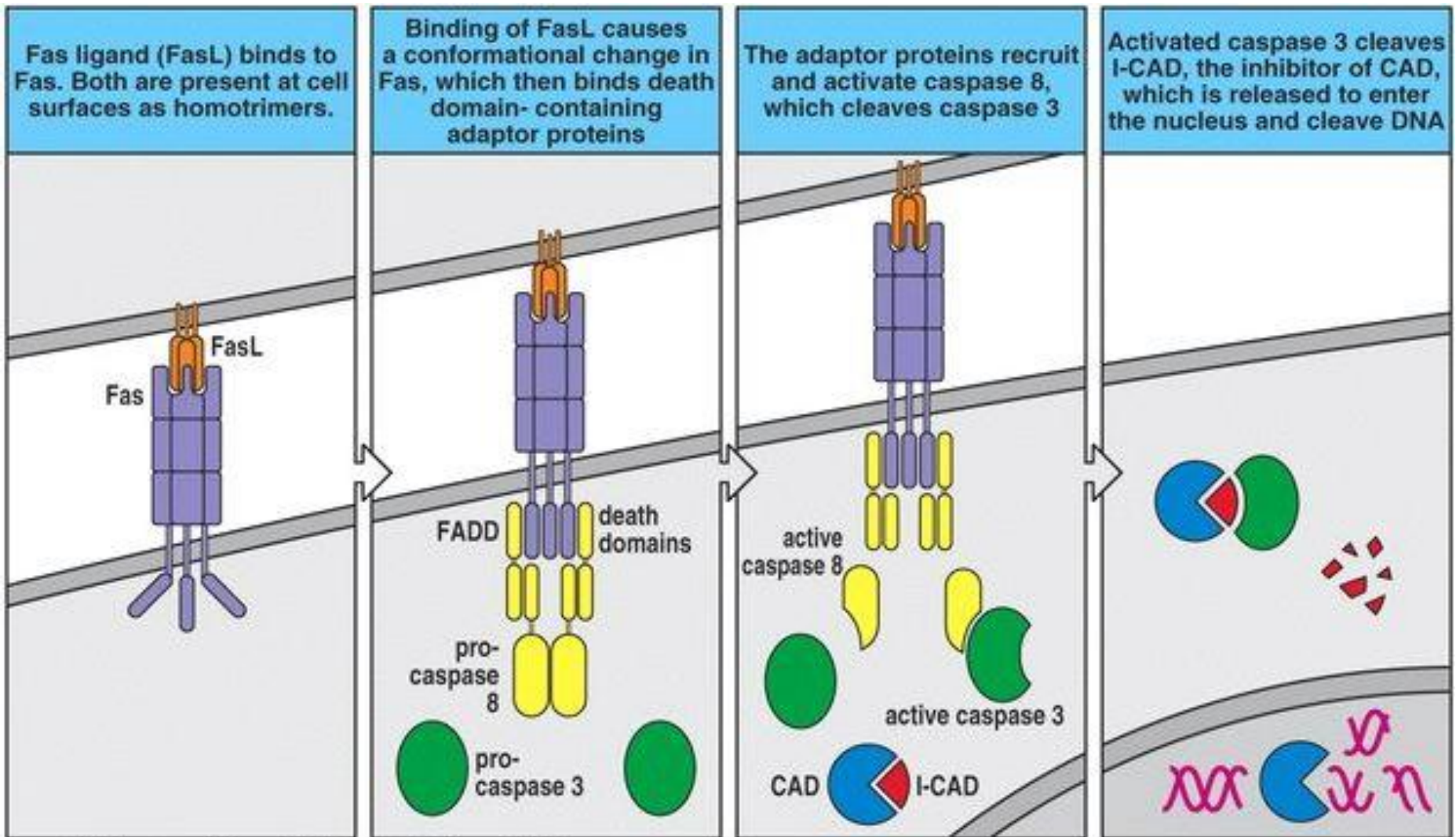


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.

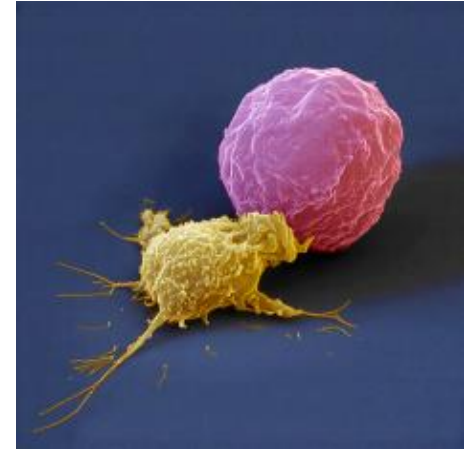
Zytotoxizität

NK-Zellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

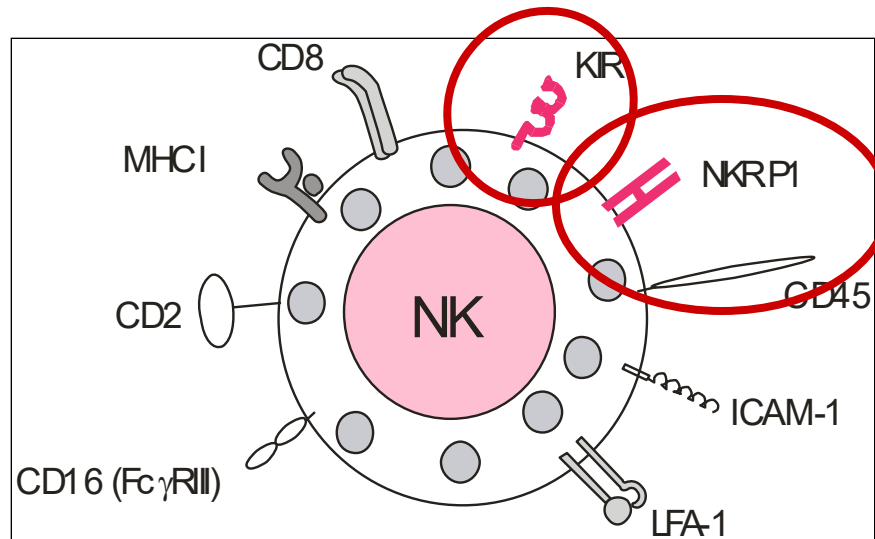
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,
CD16+ (FcγRIII) CD56+,
- Aktivierbar mit Zytokinen ($\text{INF}\alpha$ und β , IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: $\text{INF}\gamma \rightarrow$
Immunregulierung (Th1)
- Ohne vorherige Immunisierung oder Aktivierung
können infizierte oder einige Tumorzellen töten.
- Derselbe Tötungsmechanismus wie bei den
CTL



Funktion: *frühe* Antwort gegen
Infektion durch bestimmte
intrazelluläre Viren, Bakterien
und Tumorzellen

NK-Zell-Rezeptoren:



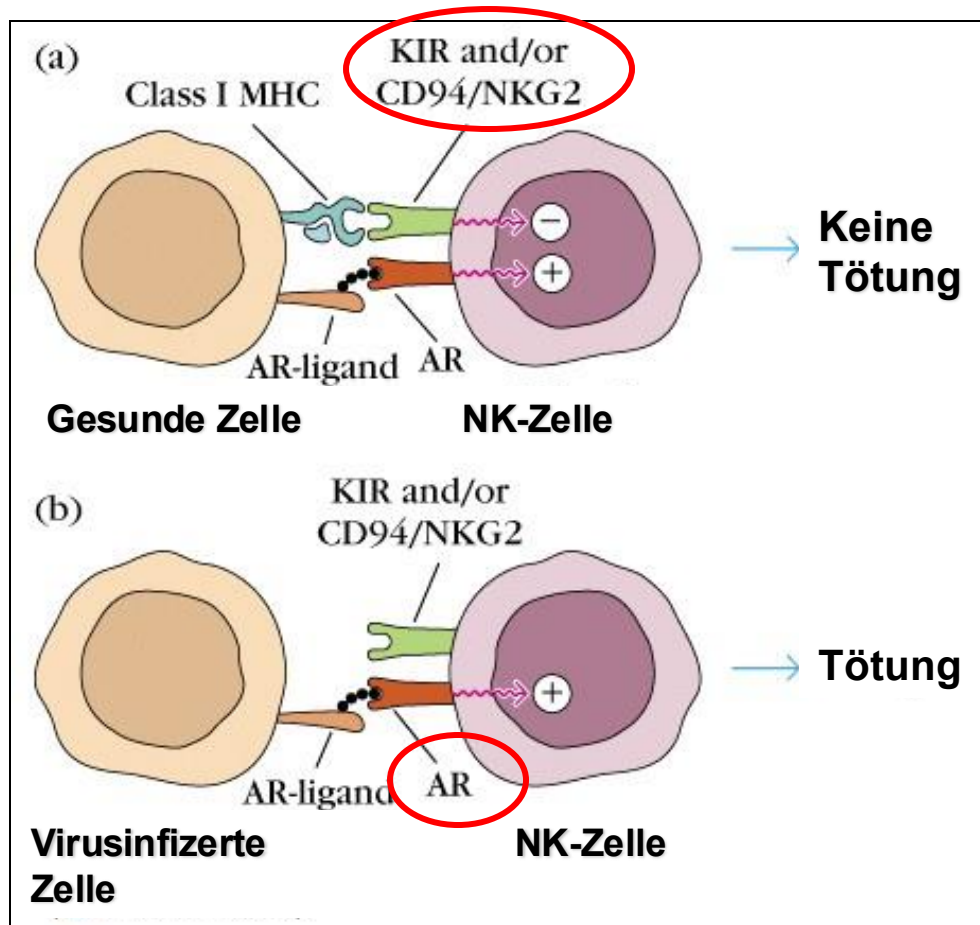
killerhemmende Rezeptoren (KIR): erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

KIR-Ligand – HLA-A, B, C

NKG2-Ligand – HLA-E

Aktivierungsrezeptoren (KAR): erkennen **veränderte Glycosylierung** auf virusinfizierten - oder Tumorzellen-Oberflächen

Das entgegengesetzte Signalmodell der NK-Zellenaktivierung

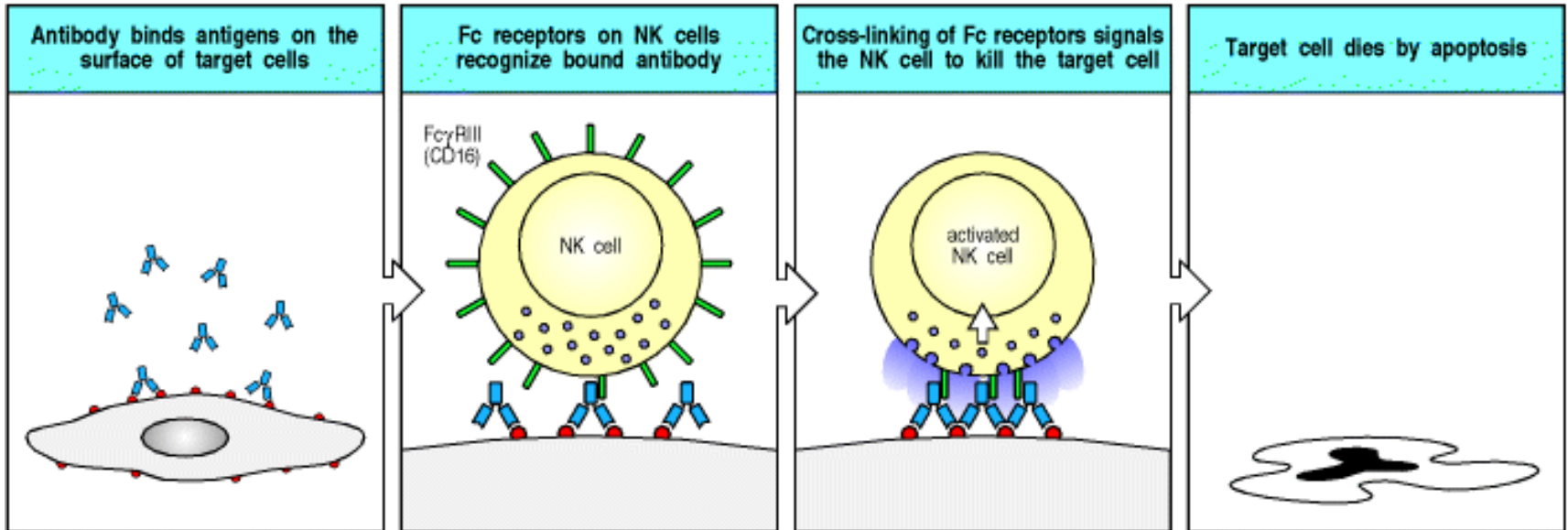


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

Veränderte oder fehlende MHC-I Moleküle können kein negatives Signal auslösen, die NK-Zelle wird durch Signale von aktivierenden Rezeptoren (KAR) stimuliert

→ schüttet den Inhalt ihrer Granula aus → Apoptose

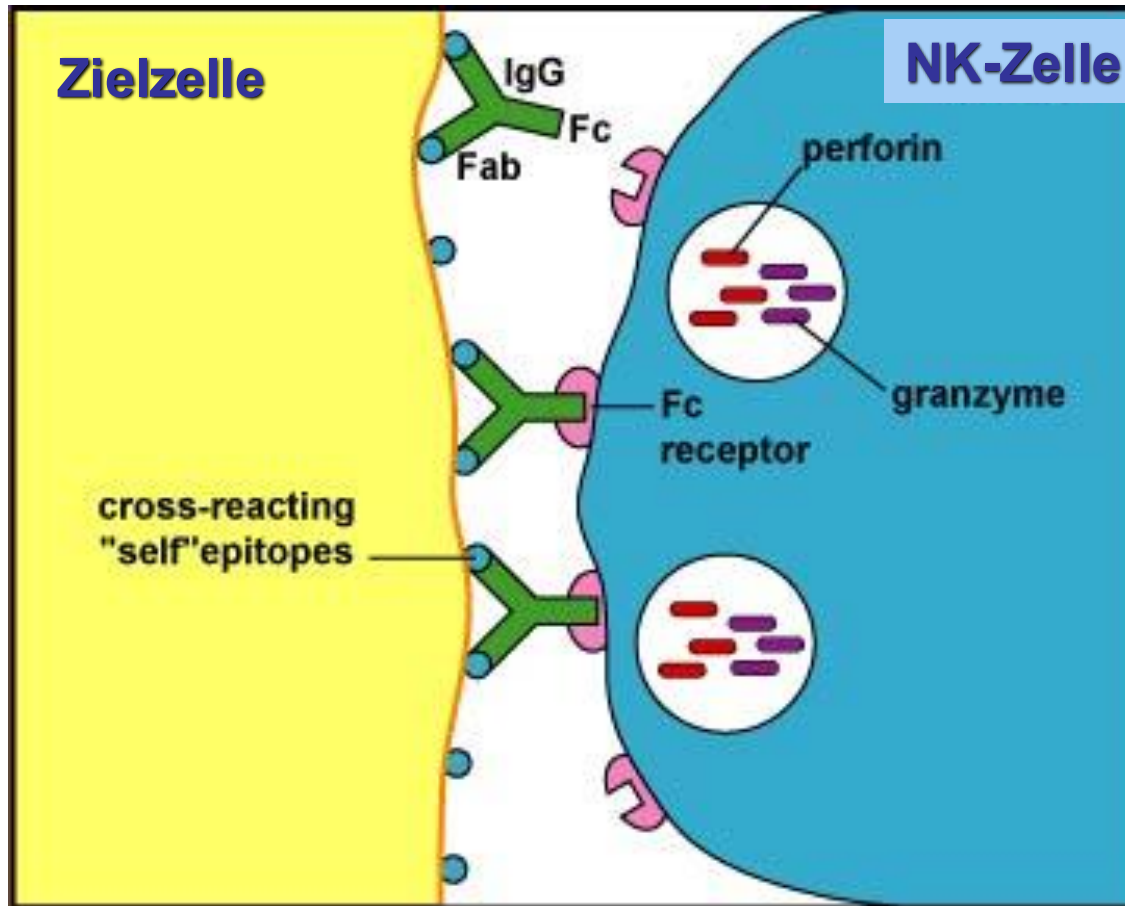
ADCC: IgG-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität



Fc-Rezeptoren der Killerzellen binden an die IgG-opsonisierte Zielzellen,

→ Mediatoren sind aus den Granulen der NK-Zellen freigesetzt, die die Zielzelle abtöten.

ADCC



Dieselben löslichen zytotoxischen Effektorproteine wie bei den CTL
→ Perforin und Granzyme

Zytotoxizität

$\gamma\delta$ T- Zellen

$\gamma\delta$ T- Zellen

1-5 % der T- Zellen im Blut und lymphatischen Organe,

Bis zu 50% in epithelreichen Geweben, Körperoberflächen

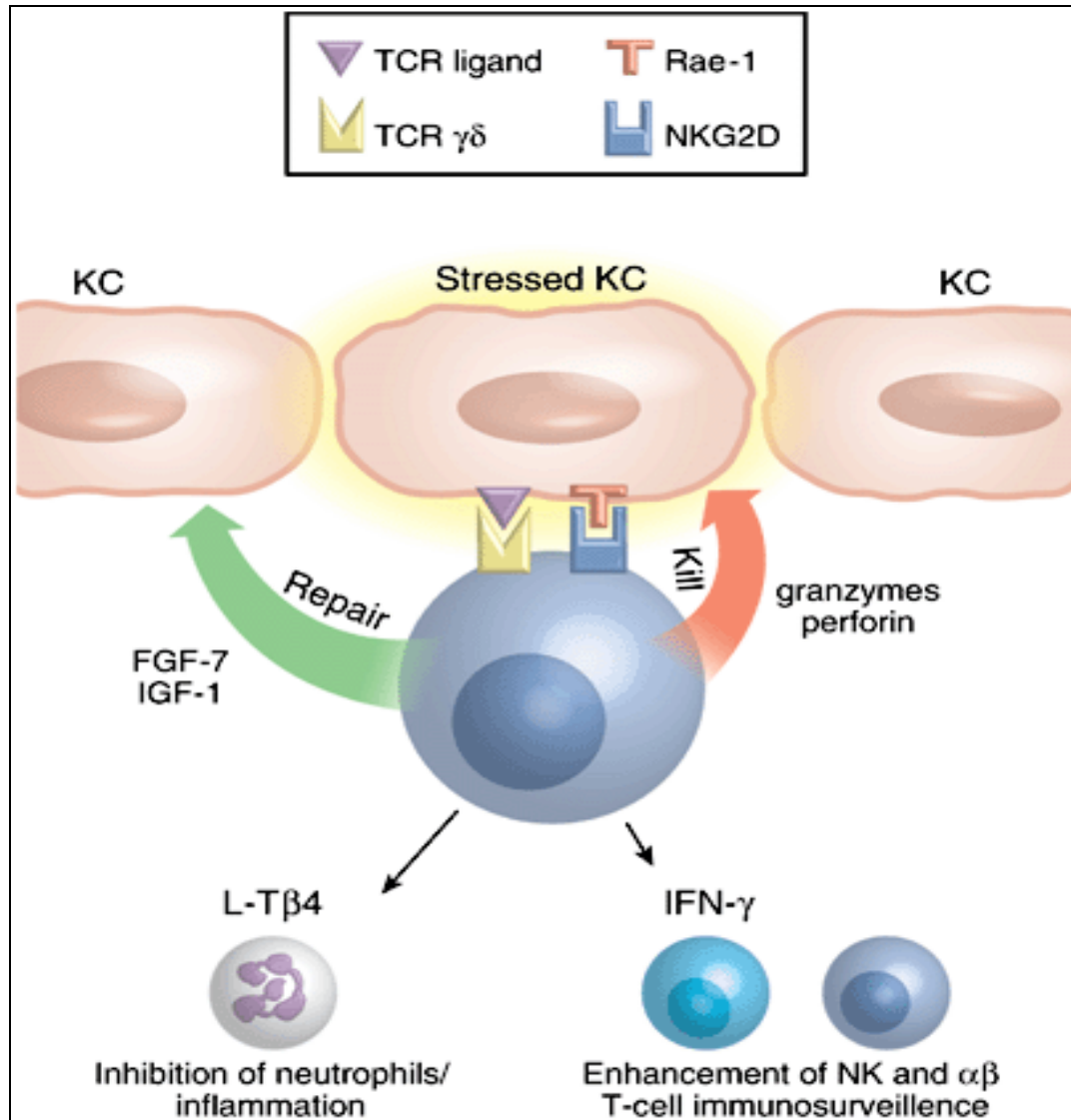
- **intraepidermale Lymphozyten:** CD4- und CD8-
- **intraepitheliale Lymphozyten:** CD8+
- werden beim embryonalen Leben produziert
- keine Rezirkulation,
- geringe TcR - Diversität → Gewebespezialisierung zur Erkennung bestimmter Antigene

Antigen Erkennung: - MHC-unabhängig, aber antigenspezifisch

Funktionen: „immunologische Überwachung der Körperoberflächen“

- - Beseitigung beschädigter Zellen und Krankheitserreger → Zytotoxizität
- - Immunregulation durch Zytokinproduktion

$\gamma\delta$ T- Zellen



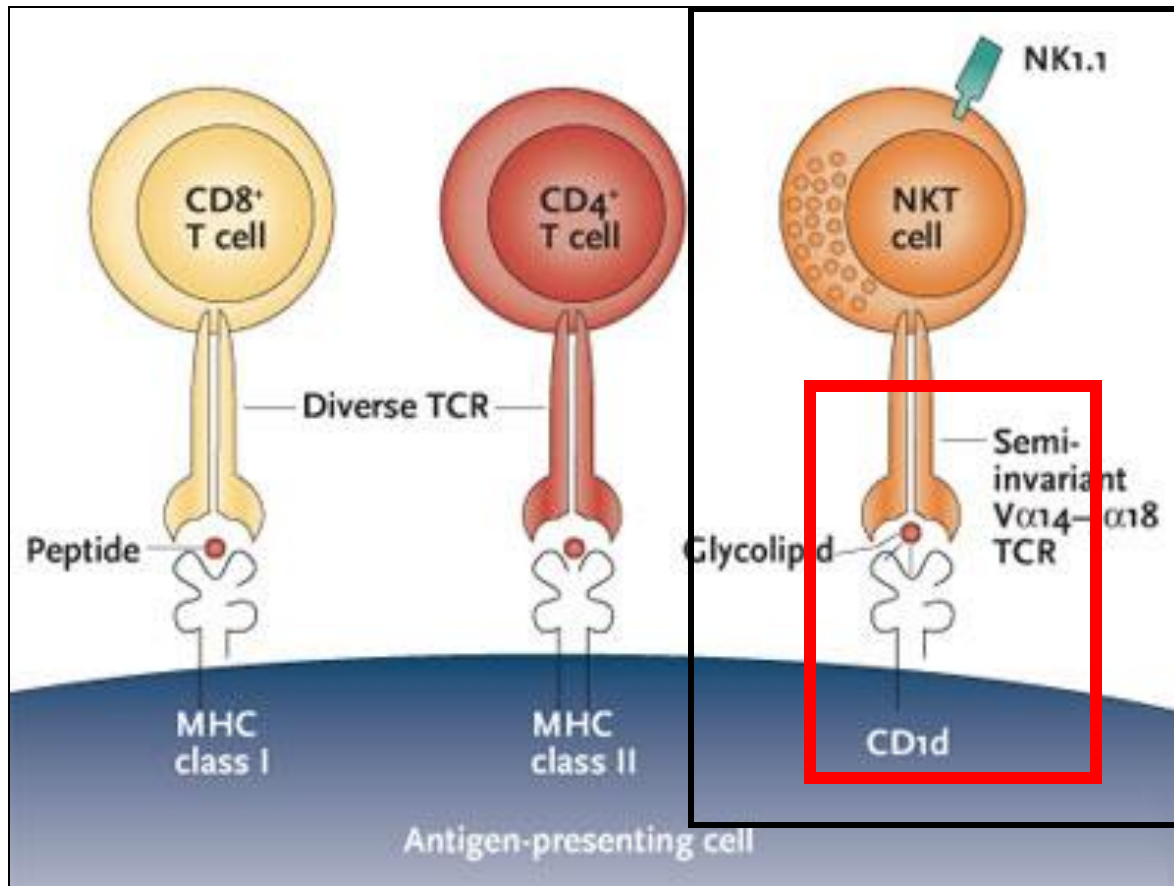
Antigene, welche konstitutiv auf körpereigenen Zellen und auf mikrobiellen Erregern nachgewiesen werden können:

- Phospho-Liganden,
- Virusproteine,
- Hitzeschockproteine an der Zelloberfläche
- Induzierte Antigene:
- nicht-klassische MHC-Klasse-Ib-Moleküle (MICA, MICB)

Zytotoxizität

NK-T-Zellen

NK-T-Zellen

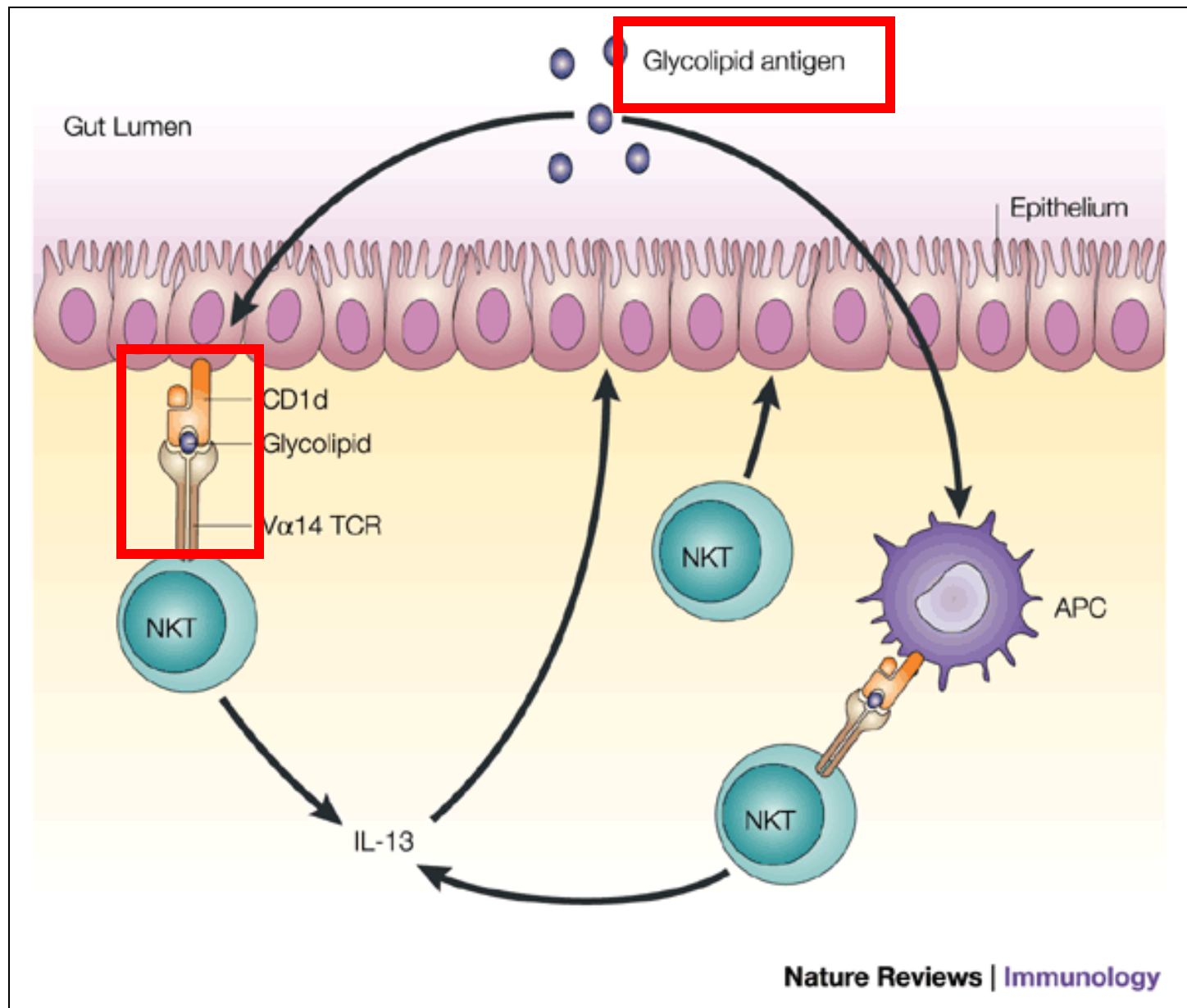


TcR/CD3+

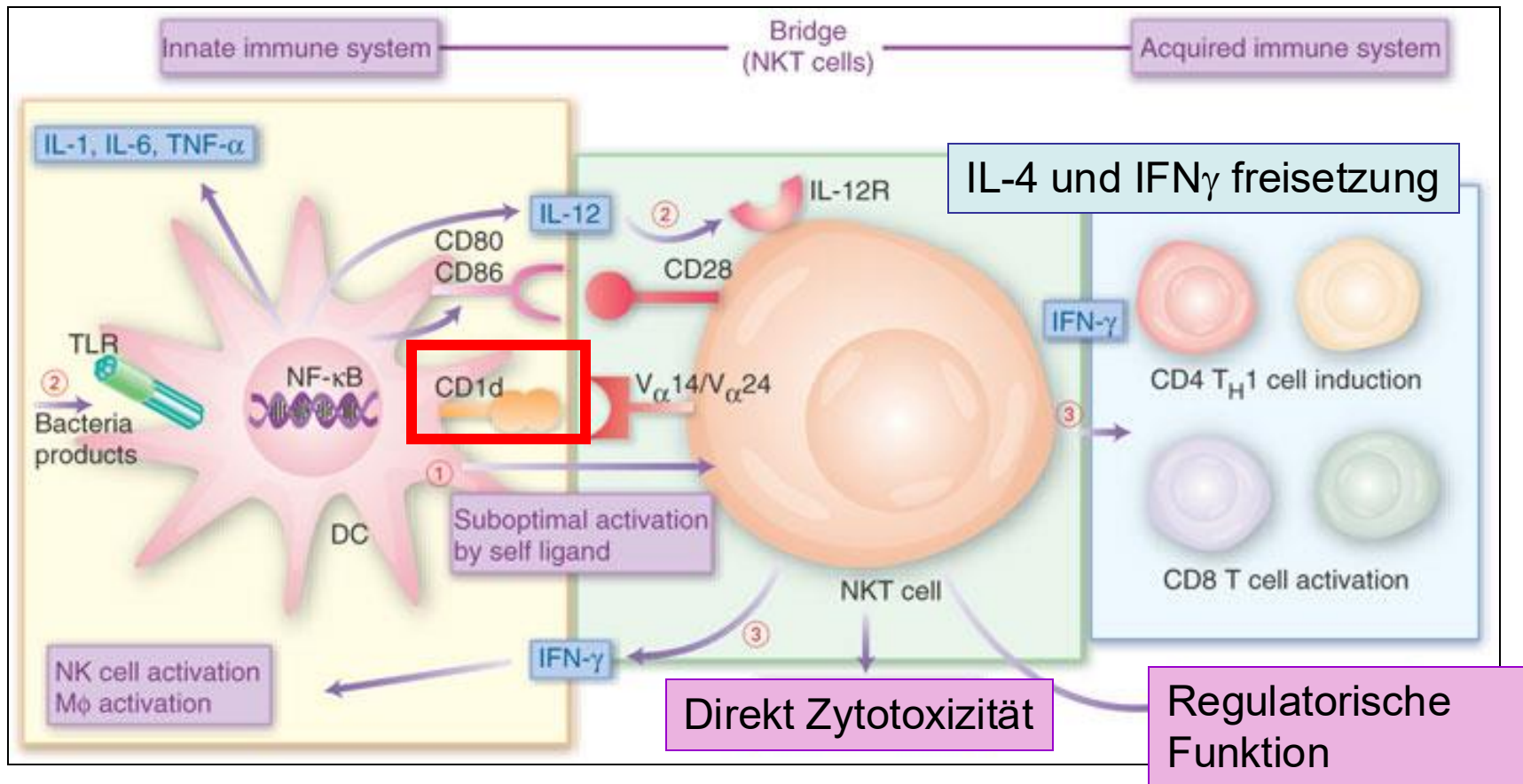
NKR-P1A+
CD56+

CD1d-Restriktion

TcR: invariable T-Zell-Rezeptor- α -Kette
Antigen: CD1d + α -Galactosylceramid



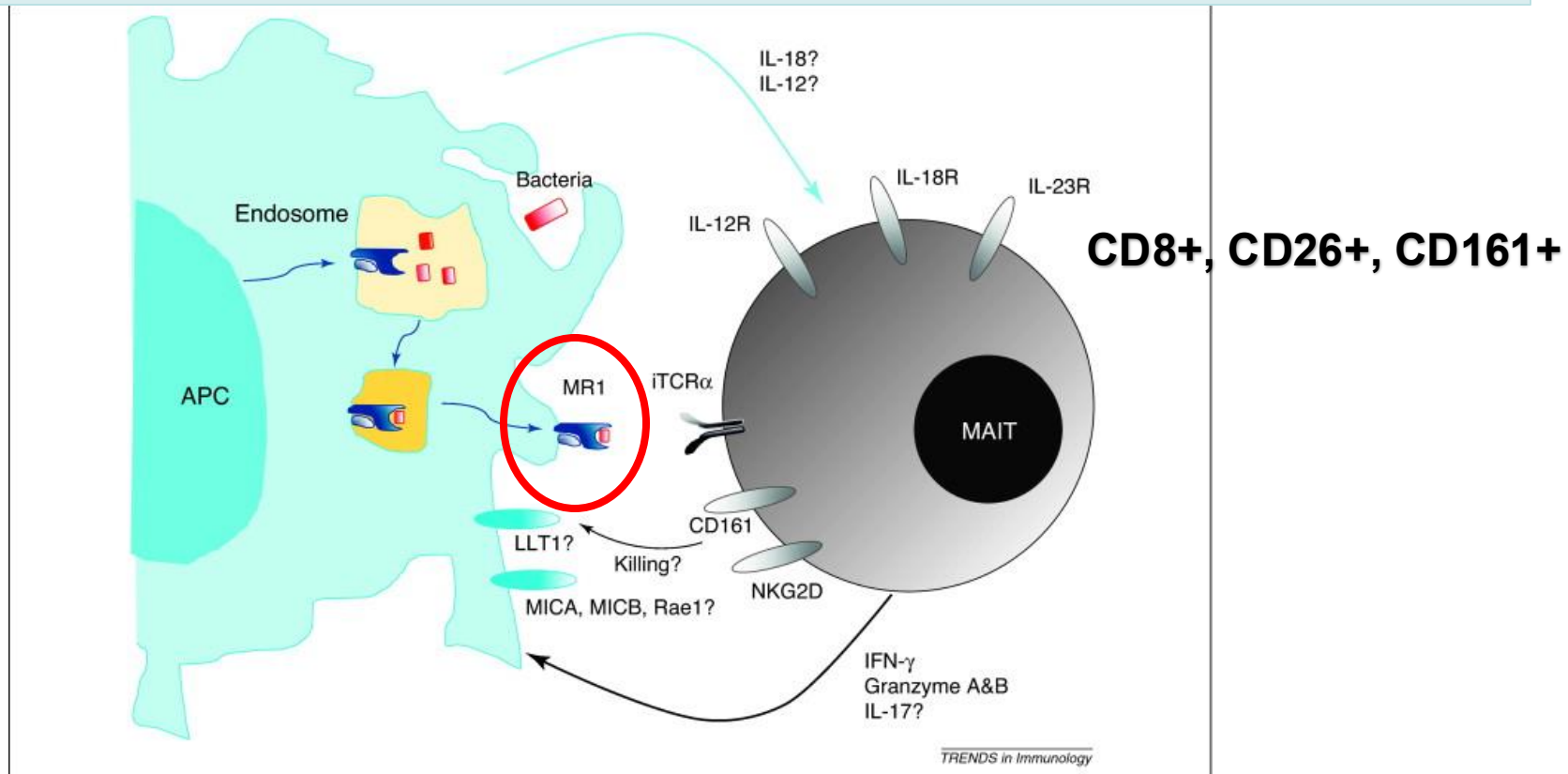
NK-T-Zellen



Perforin+

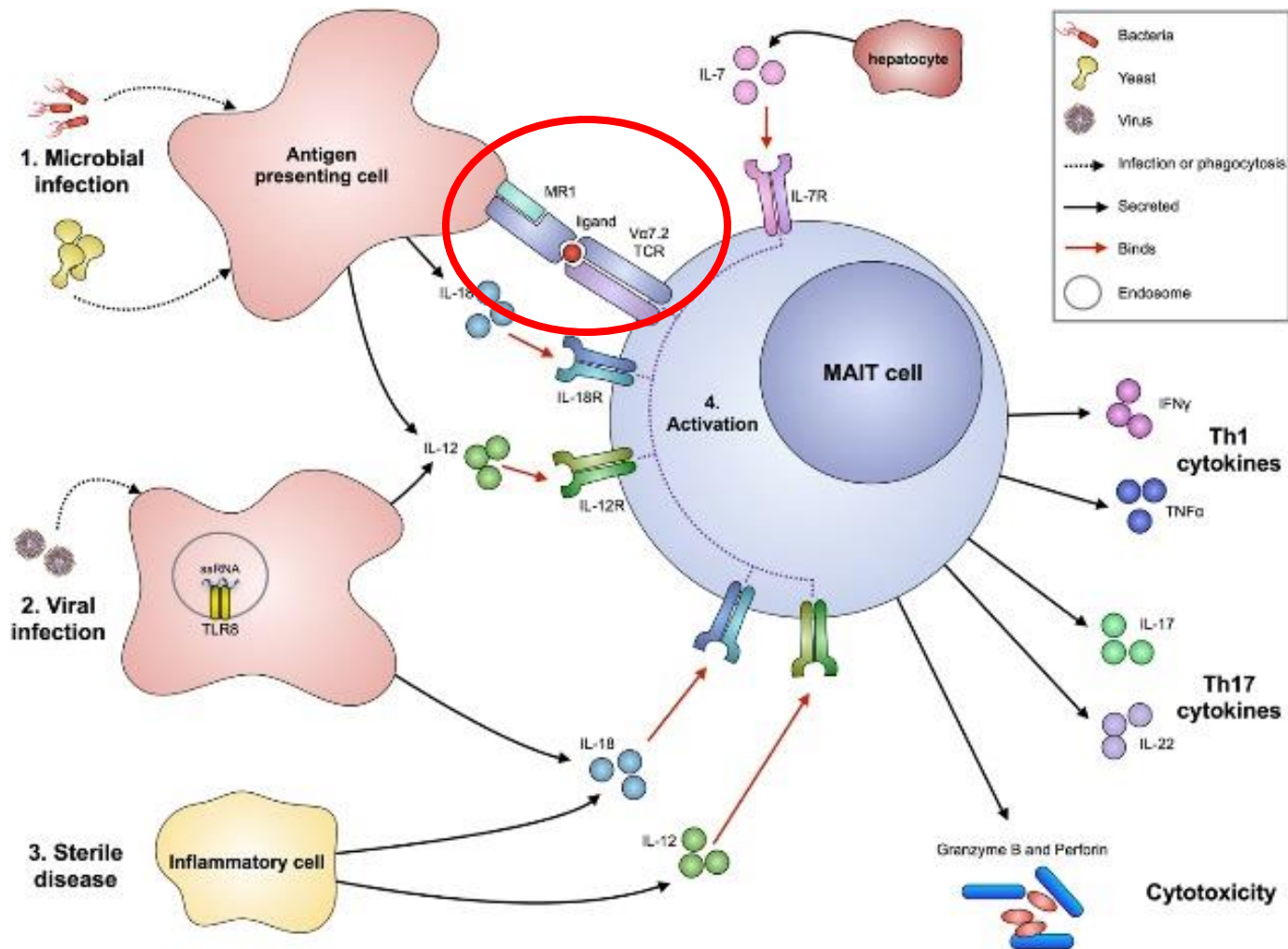
Granzyme+

Mucosa-associated invariant T cells (MAIT)



1. MAIT cells arise from the thymus and are present predominantly in the gastrointestinal tract and associated organs such as MLNs and the liver.
2. In periphery by encountering the commensal flora, MAIT cells expand and acquire a memory phenotype.
3. They have antimicrobial function and help fight off bacterial infection by responding to infected cells and producing cytokines → Role in intestinal homeostasis.....
4. Innate sensors of infection as they accumulate early in infected tissues

Mucosa-associated invariant T cells (MAIT)



Mucosa-associated invariant T cells (MAIT)

- **MAIT cells recognize MR1 and the associated microbial ligands on resident APCs, such as macrophages, dendritic cells or B cells, or directly on intestinal epithelial cells.**
- **In the absence of inflammation, MAIT cells participate in the control of the commensal flora or food-borne antigens by modulating APC function, or by regulating epithelial cell homeostasis and secretion of antimicrobial molecules.**
- **In case of bacterial invasion, however, the provision of the MR1-bound ligands to infected epithelial cells or APCs, in an inflammatory context (production of IL-18, IL-12 or IL-23, for which MAIT cells have receptors) induce production of IFN- γ by MAIT cells to prevent intracellular bacterial replication.**
- **Under certain conditions, MAIT cells can also secrete granzymes and other cytotoxic molecules to kill potential target cells, or IL-17 to activate innate immune cells such as neutrophils.**

Th1-Zell vermittelte zelluläre Immunantwort

=

Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion

=

Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ-
IV (DTH)

Intrazelluläre Bakterien

Einige Bakterien leben in infizierten Zellen und weichen den humoralen Komponenten der Immunantwort aus. (z.B. Komplement, Antikörper)

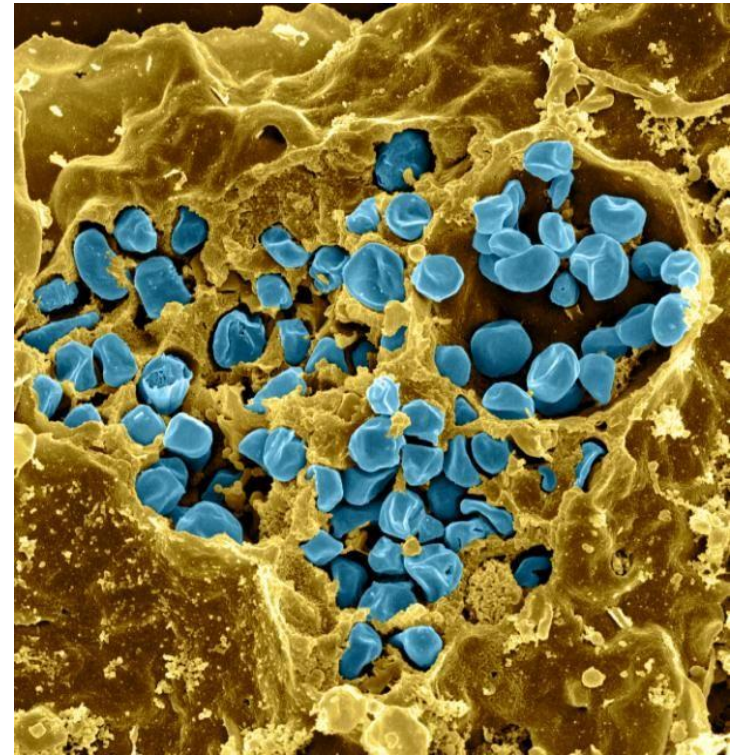


Die **Th1**-induzierte **zelluläre Immunität** kann sie bekämpfen^[17, 18.]

Problem: Einige IZ-Bakterien können **sogar in Phagozyten überleben**.^[19.] Sie verwenden verschiedene Strategien um in diesen Zellen zu überleben (mehr dazu in Mikrobiologie):

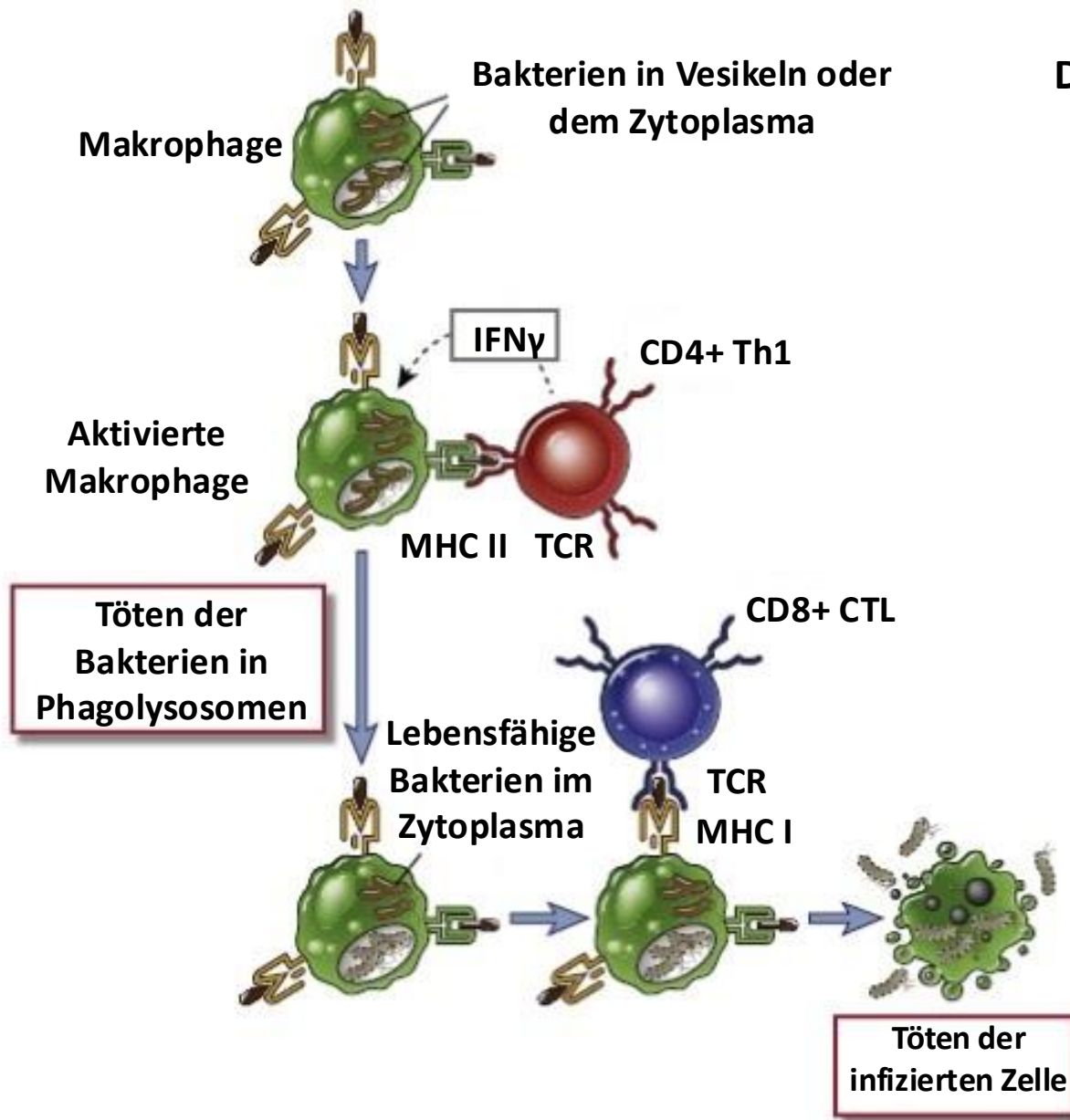
- **“Flucht” aus Vesikeln in das Zytoplasma** (z.B. *Shigella*, *Listeria*, *Francisella*)^[20, 21.]
- **Hemmung der Phagolysosomreifung** (e.g. *Mycobacterium*, *Legionella*)^[22.]
- **Überleben im Phagolysosom** (e.g. *Coxiella burnetii*, *Yersinia*)^[23.]

Diese Bakterien können eine **chronische zelluläre Antwort** induzieren die auch naheliegende Gewebe beschädigen (siehe: Typ IV. Hypersensitivitätsreaktion, z.B. im Fall der Tuberkulose)



Francisella tularensis Bakterien in einer Maus Makrophage. Einige Zellen können in den Vesikeln, andere im Zytoplasma. (Scanning Elektronenmikroskopie)

Immunantwort gegen intravesikuläre Bakterien



Detektion IZ Bakterien durch PRRs

↓
Produktion von IL-12

↓
Antigenpräsentation für CD4+ T
Helferzellen

↓
Produktion von IFN γ

↓
Aktivierung der Makrophagen

↓
Töten der infizierten Zelle durch
CTL und NK Zellen

Intravesikuläre Pathogene und Kontakt-Antigene

Intrazelluläre Bakterien

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Listeria monocytogenes

Brucella abortus

Intrazelluläre Fungi

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Intrazelluläre Parasiten

Leishmania sp.

Intrazelluläre Viren

Herpes simplex virus

Pocken

Masern

Kontaktantigene

Picrylchloride

Haarfarbstoffe

Nickelsalze

Formaldehyd

Gift-Efeu

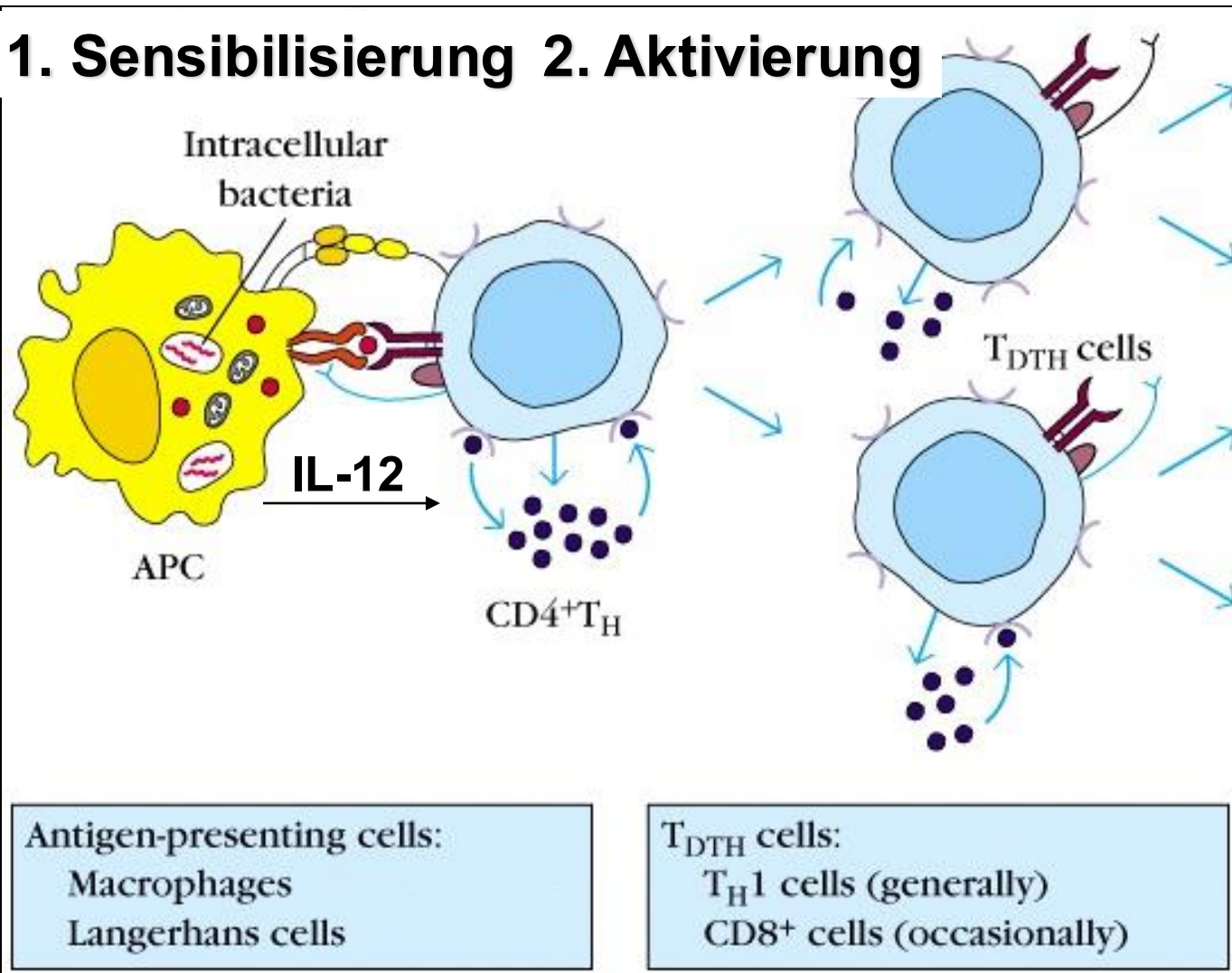
Gift-Eiche

Phasen der Typ-IV Hypersensibilitätsreaktion

- **Sensibilisierungsphase**: dauert 1-2 Wochen nach dem Primärkontakt mit dem Antigen.
APC (meistens Makrophagen oder Langerhans-Zellen) produzieren IL-12, um Th-Zellen zu induzieren.
- **Aktivierungsphase**: Th1-Aktivierung, Proliferation, manchmal CD8+ CTL-Aktivierung.
- **Effektorphase**: der sekundäre Antigenkontakt verursacht Th1-Gedächtniszell-Aktivierung, die Zytokine sezernieren (24h), und die dann Makrophagen aktivieren (Spitze in 48-72 Stunden).
Nur 5% der Leukozyten sind T-Zellen, 95% sind unspezifisch.

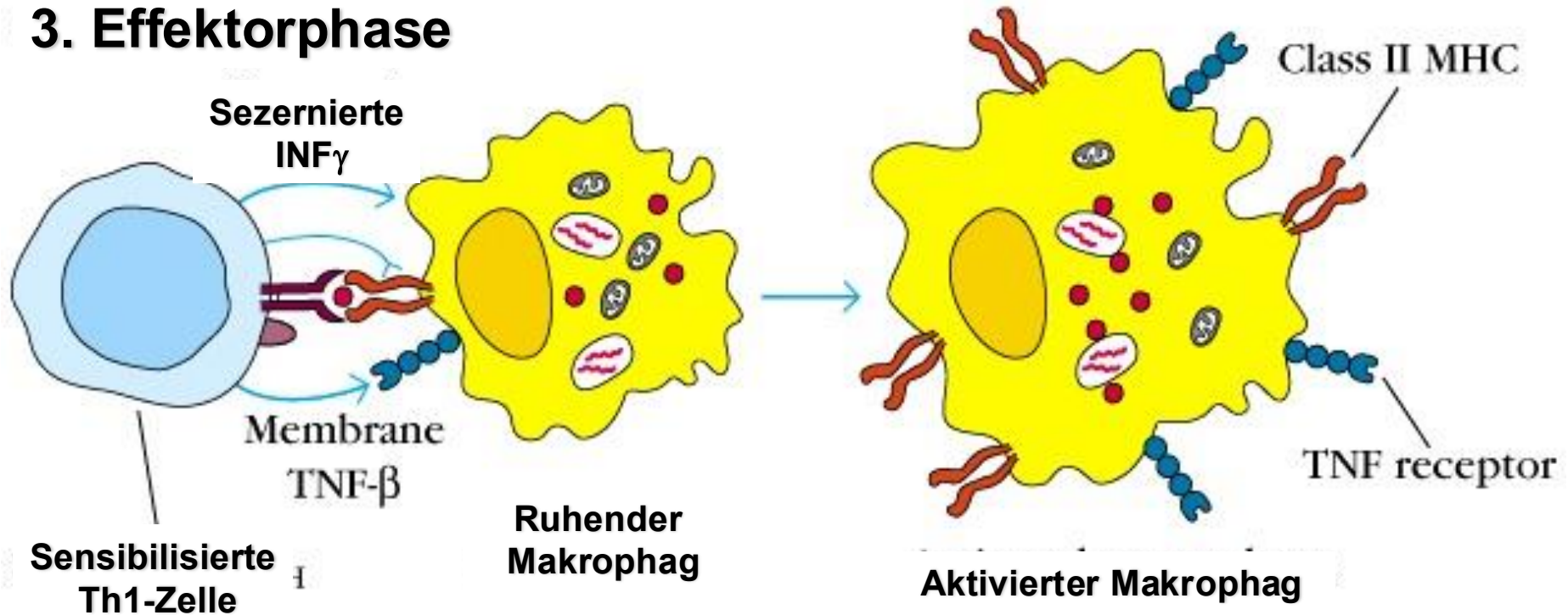
1. und 2. Phase der Reaktion vom verzögerten Typ (DTH)

1. Sensibilisierung 2. Aktivierung



Nach dem zweiten Antigenkontakt

3. Effektorphase



Th1-Produkte:

Cytokines: IFN- γ , TNF- β , IL-2,
IL-3, GM-CSF
Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

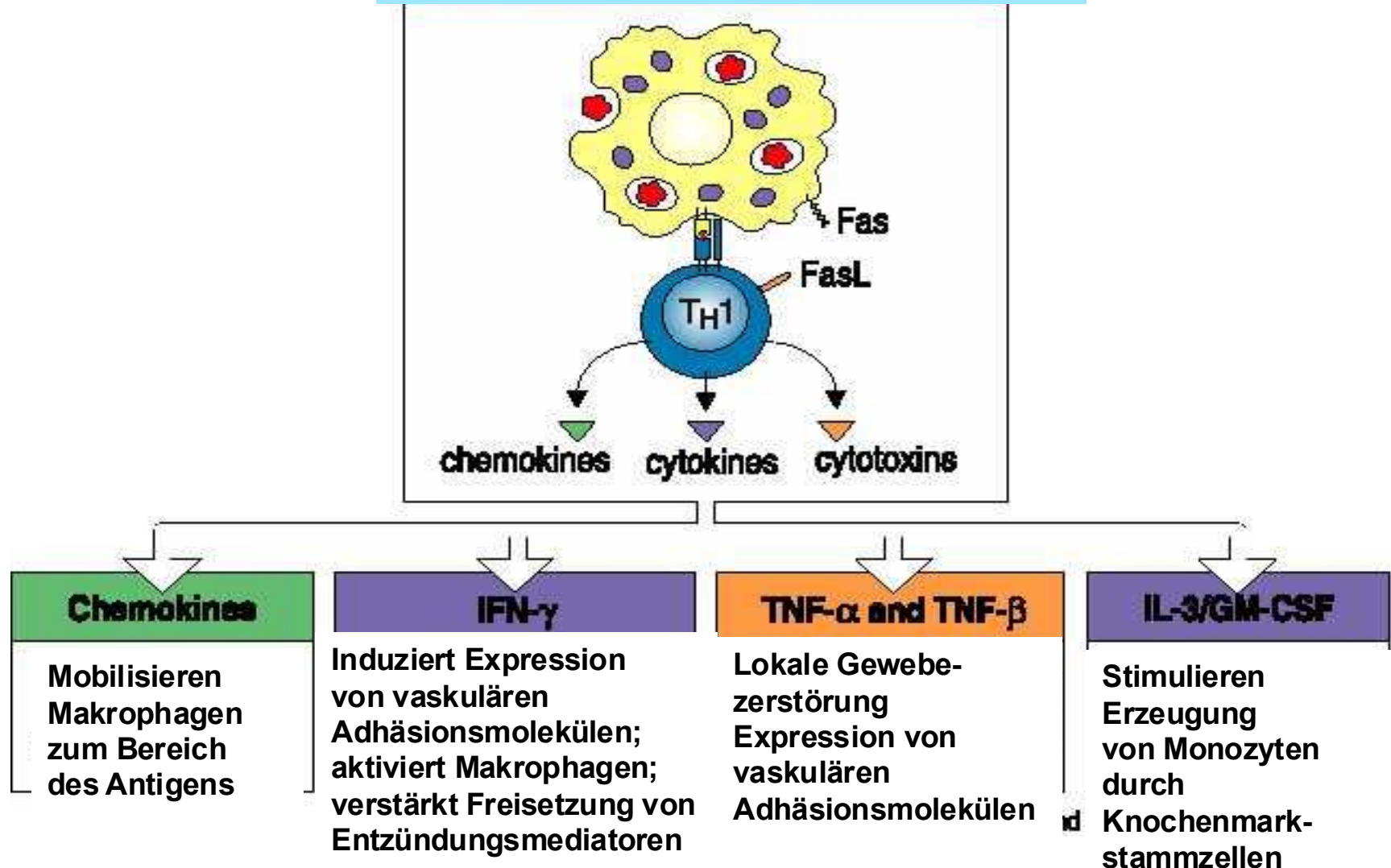
Wirkungen der Makrophagenaktivierung:

↑ Class II MHC molecules
↑ TNF receptors
↑ Oxygen radicals
↑ Nitric oxide

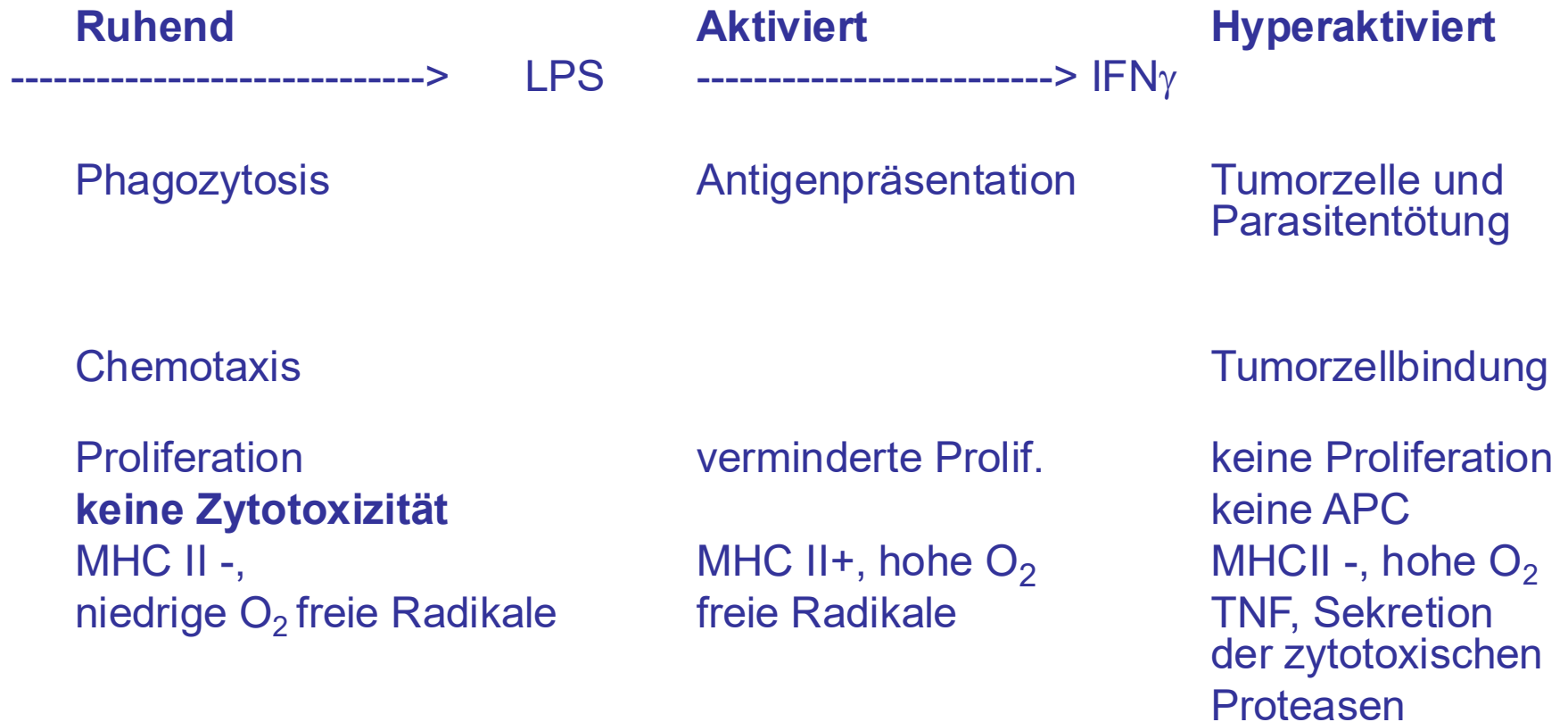
Zytokine von Th1-Zellen

Figure 10.34

Antigen wird durch Gewebemakrophagen prozessiert und stimuliert Th1-Zellen



Aktivierungsphasen der Makrophagen



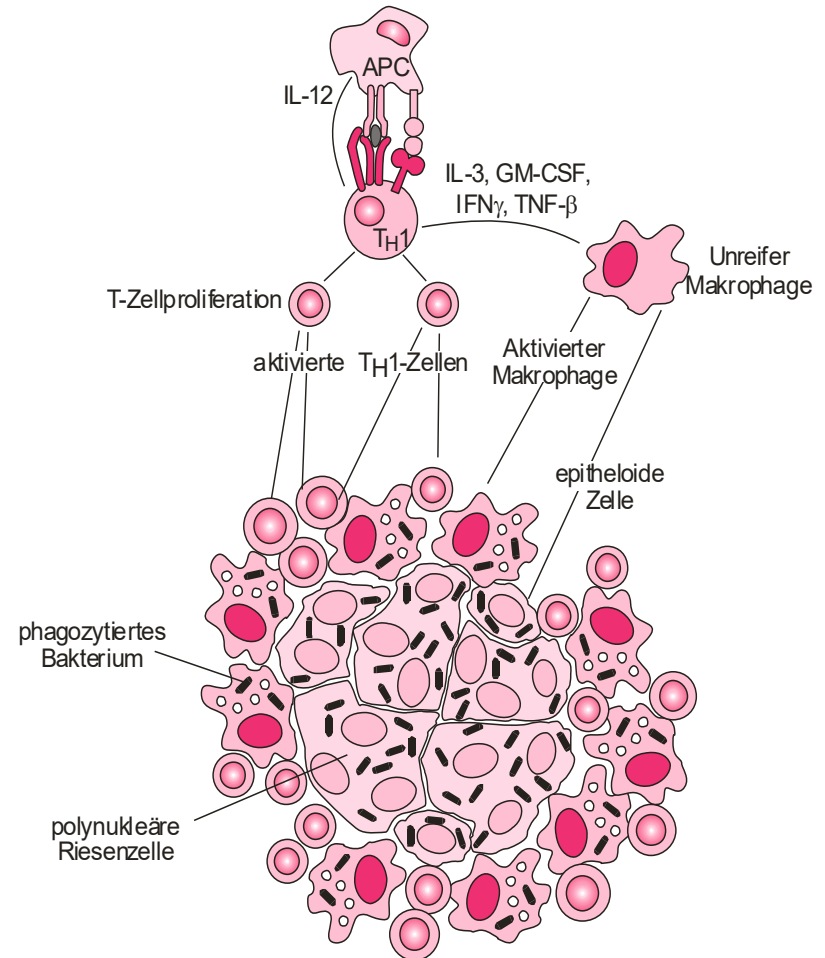
4. Phase der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV = DTH)

Granulomatose Reaktion: wenn intravesikuläre Krankheitserreger in den Zellen überleben (persistieren), lösen eine verlängerte DTH-Antwort aus – **chronische Infektion**

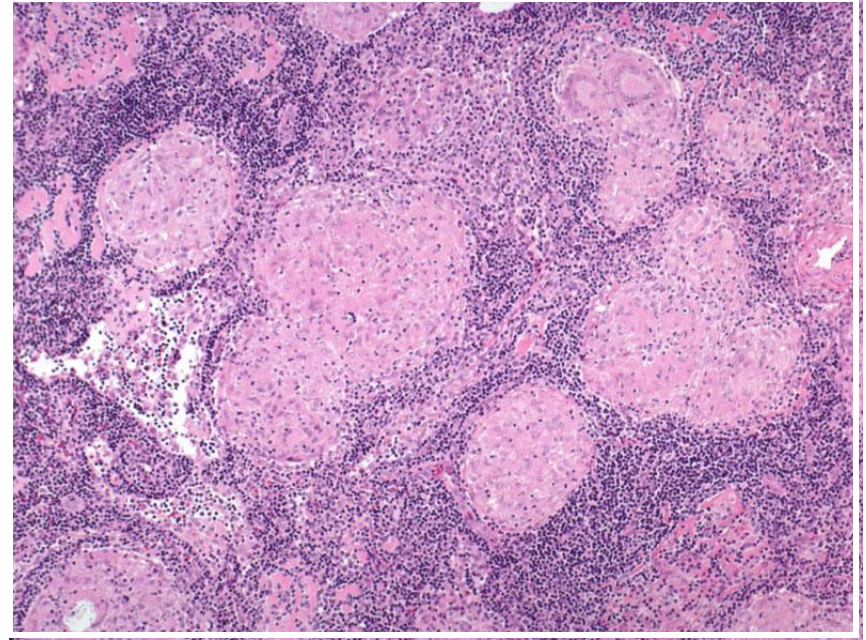
→ die ununterbrochene Makrophagenaktivierung durch kontinuierliches Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion führt zur Entstehung eines **Granuloms (Knötchens)**.

Riesenzelle, epitheloide Zelle
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

Struktur eines Granuloms



Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose



Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion

