Grundlagen der Immunologie

17-18. Vorlesung

Effektormechanismen der zellvermittelten Immunität (CMI):

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

Hauptaufgaben des Immunsystems

Erhalt der Integrität des Organismus

Schutz vor **externen Pathogenen** (z.B. Viren, Bakterien, Parasiten)

Elimination **pathologisch veränderter Zellen** (z.B. viral infizierte Zellen, kanzeröse Zellen)

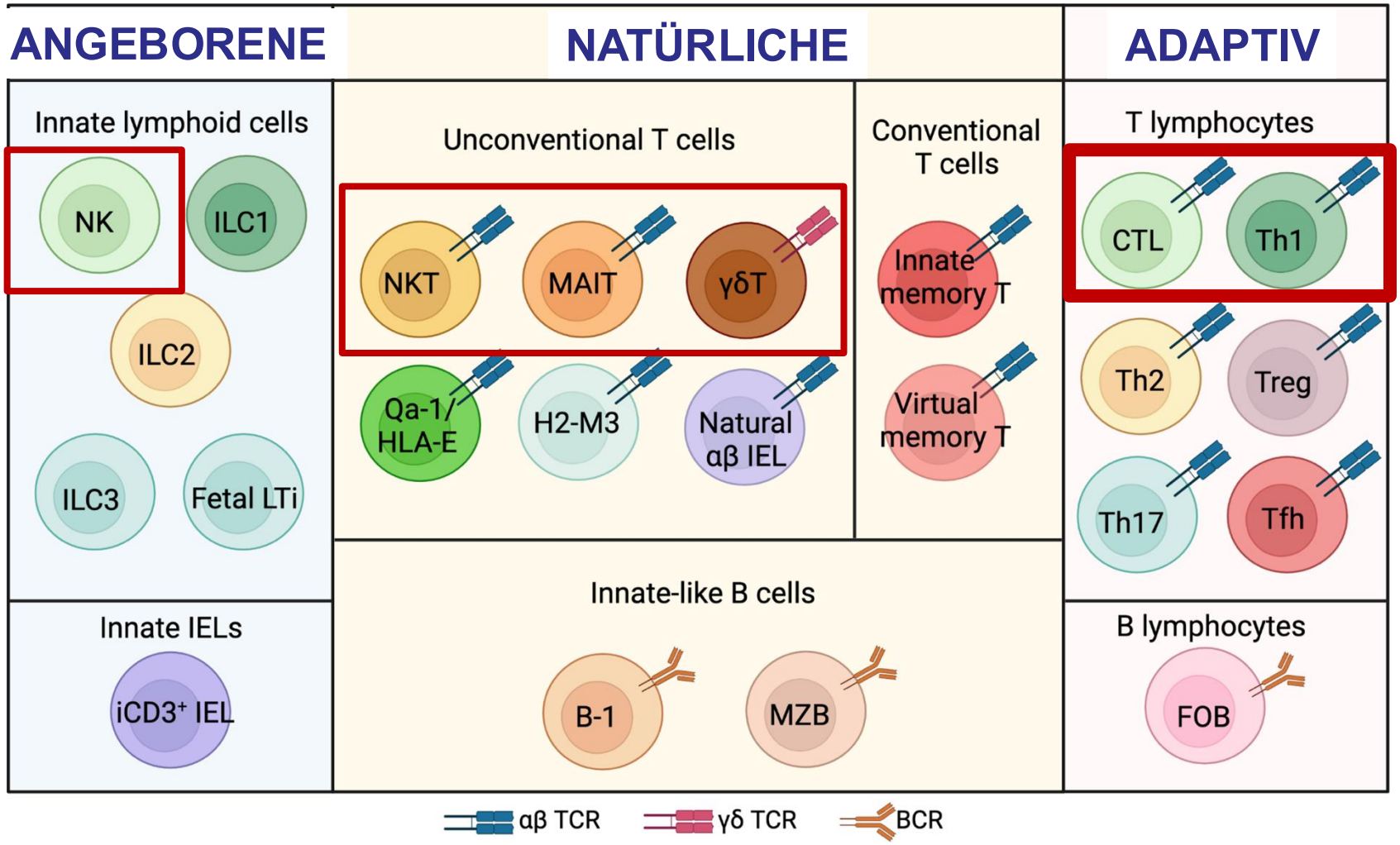
Veränderte oder fremde Strukturen müssen **erkannt** und von den organismuseigenen gesunden Zellen **auseinandergehalten** werden.

Immunantwort (entweder eine aggressive Antwort oder immunologische Toleranz)

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.

Effektor Lymphozyten

From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



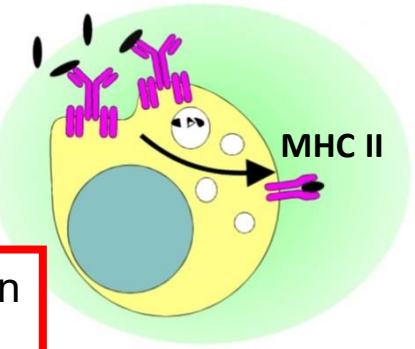
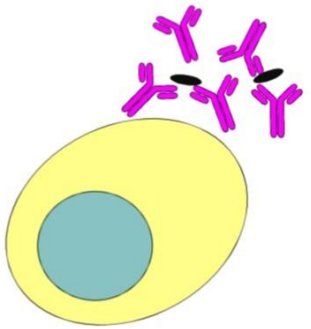
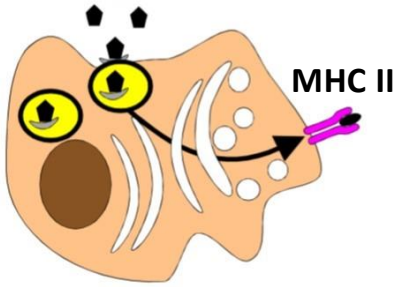
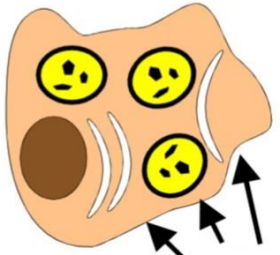
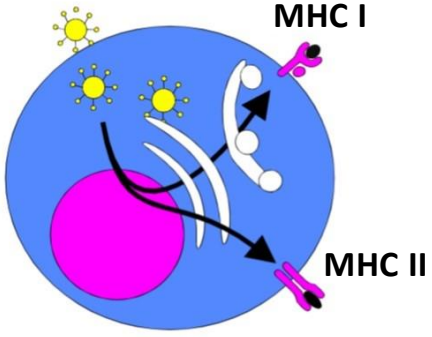
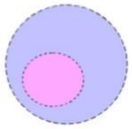
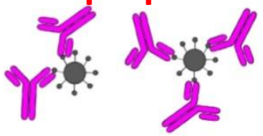
https://journals.aai.org/jimmunol/article/209/2/199/234119/Innate-and-Innate-like-Effector-Lymphocytes-in

J Immunol. 2022;209(2):199-207. doi:10.4049/jimmunol.2200074

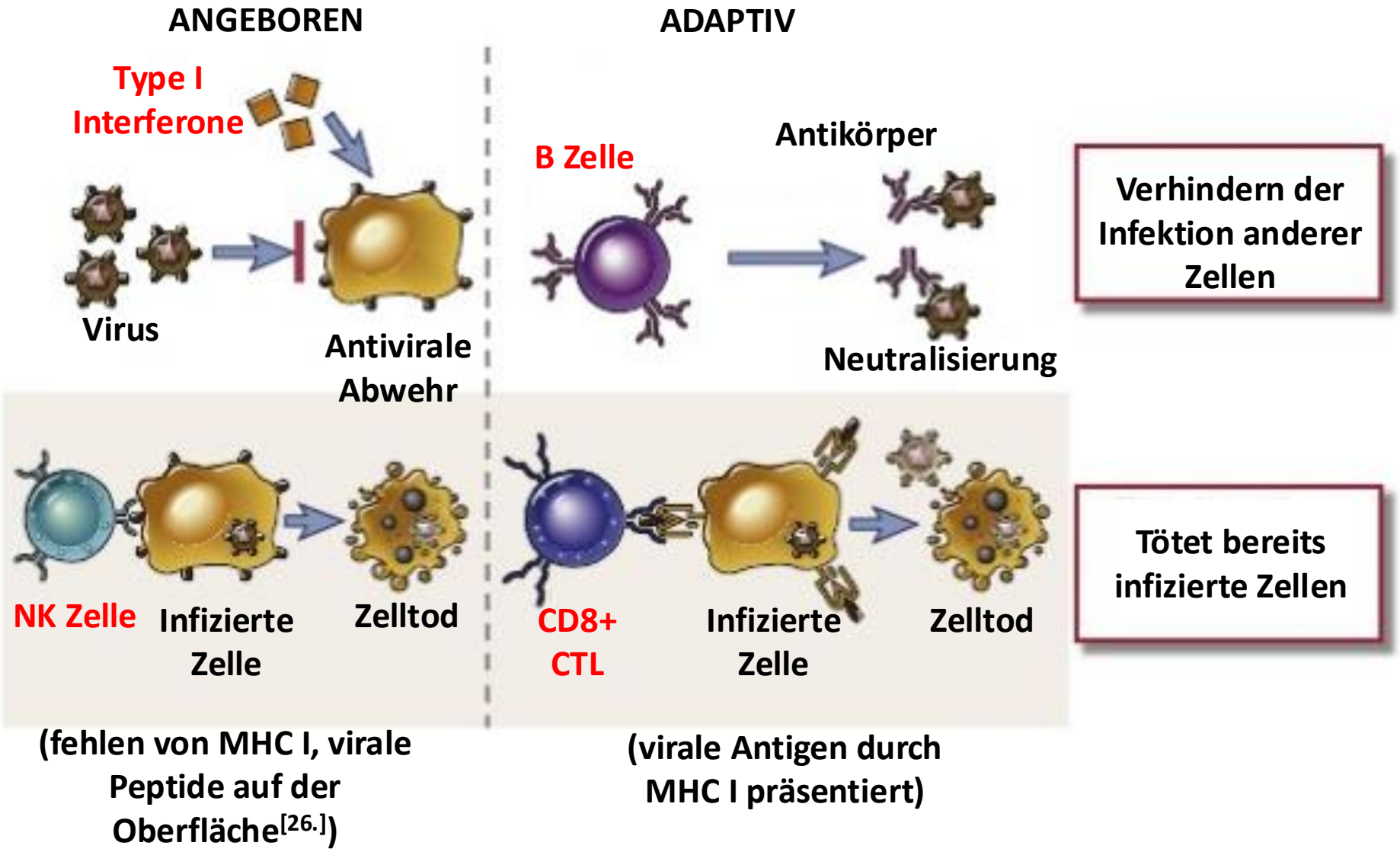
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

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

Viren
Chlamydia
Listeria
Protozonen

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** 

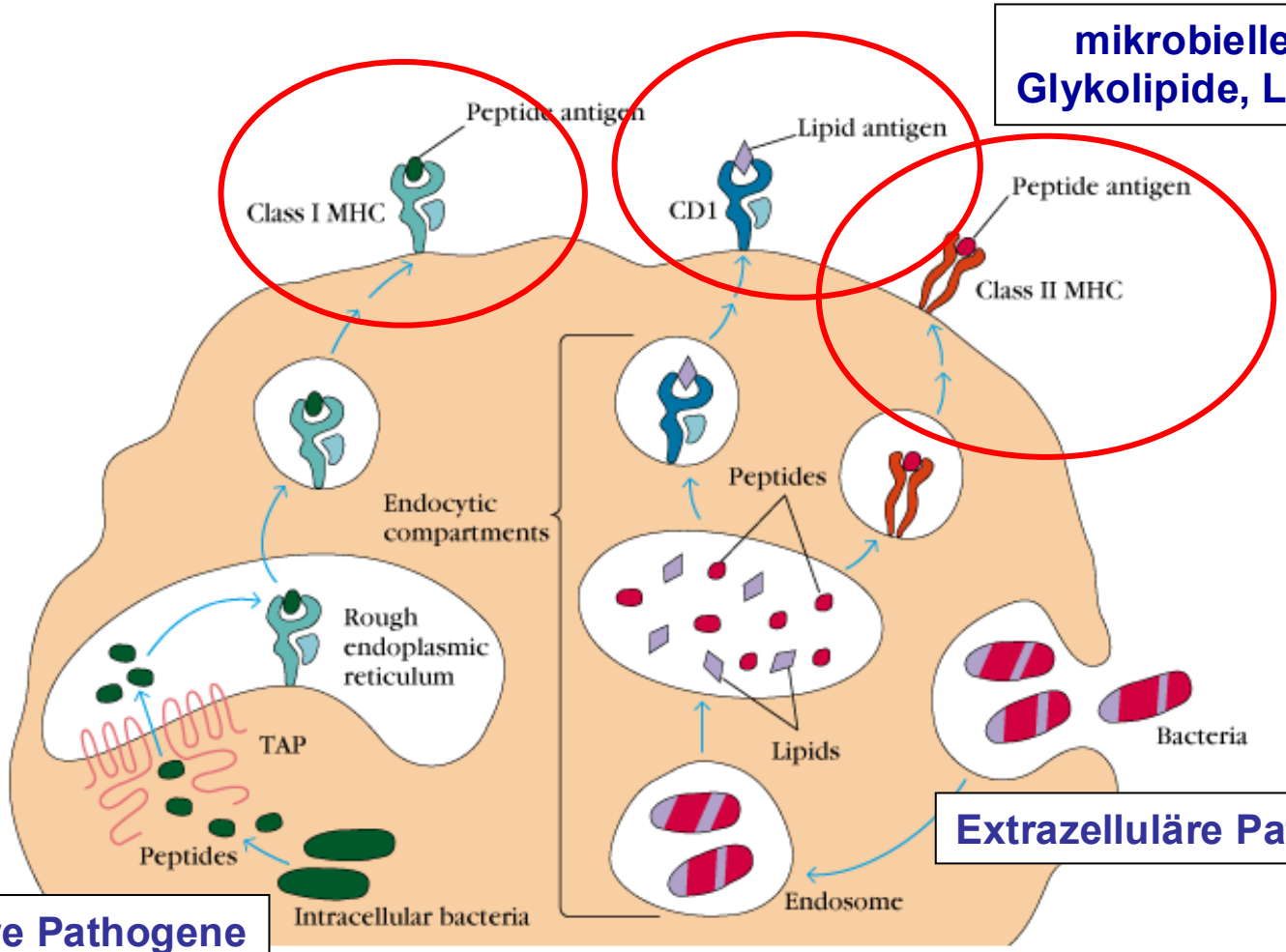
Immunantwort gegen Viren



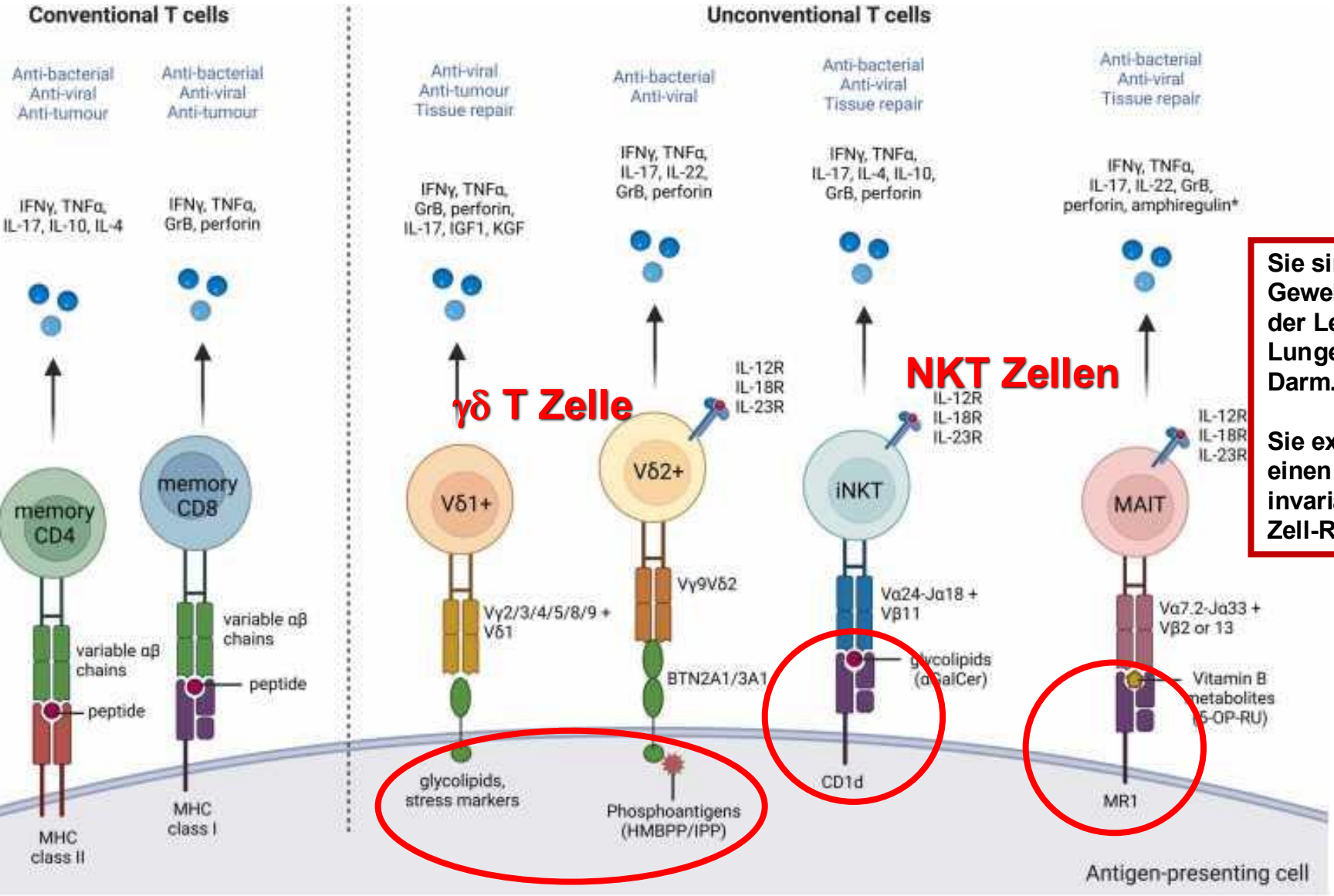
Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

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

Antigenpräsentation



Antigenerkennung von Nicht-Konventionelle T-Zellen



Sie sind in Geweben zb. in der Leber, der Lunge und dem Darm.

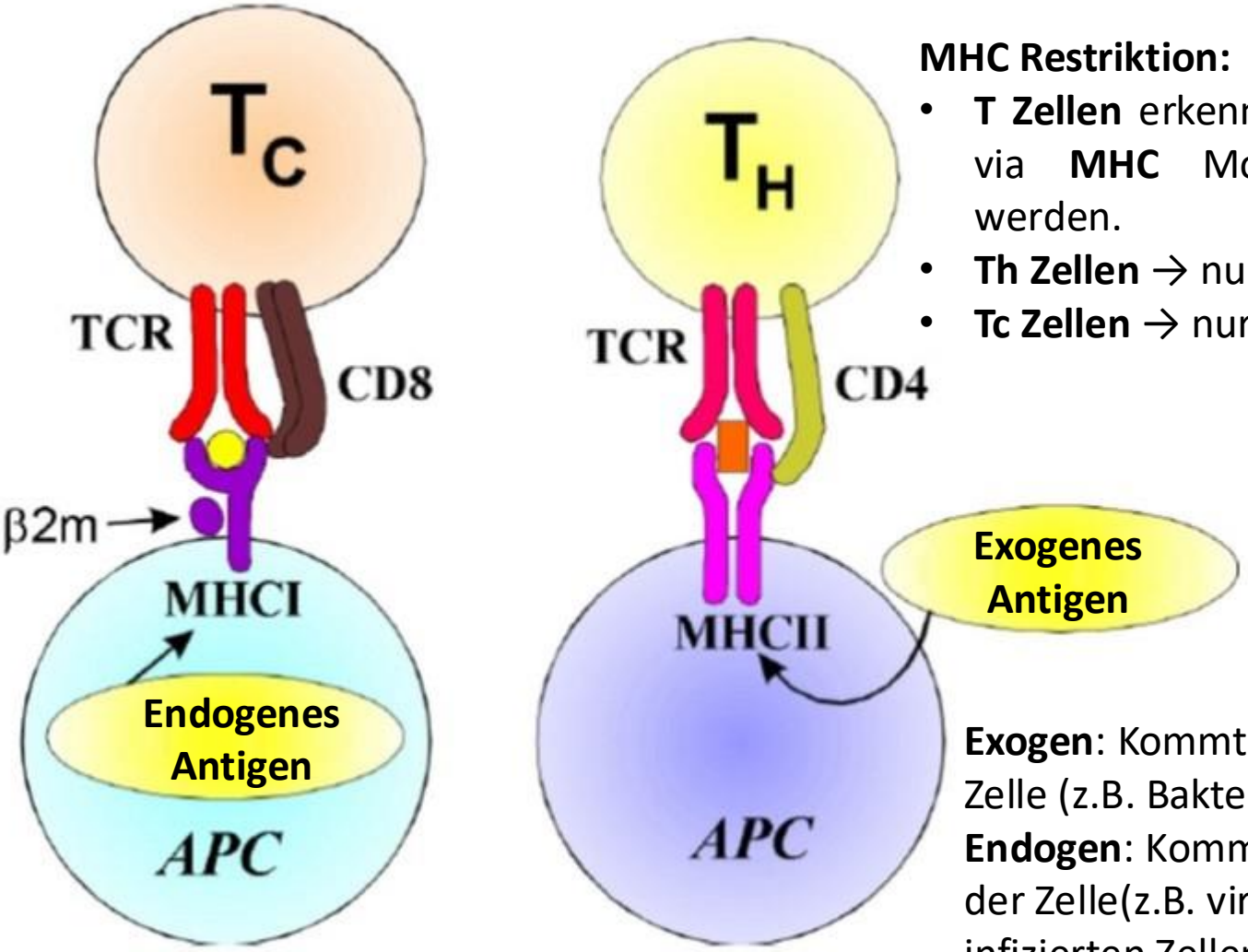
Sie exprimieren einen invarianten T-Zell-Rezeptor.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10804939/

Zytotoxizität

CD8+ T-Zellen

Antigenerkennung der T Zellen

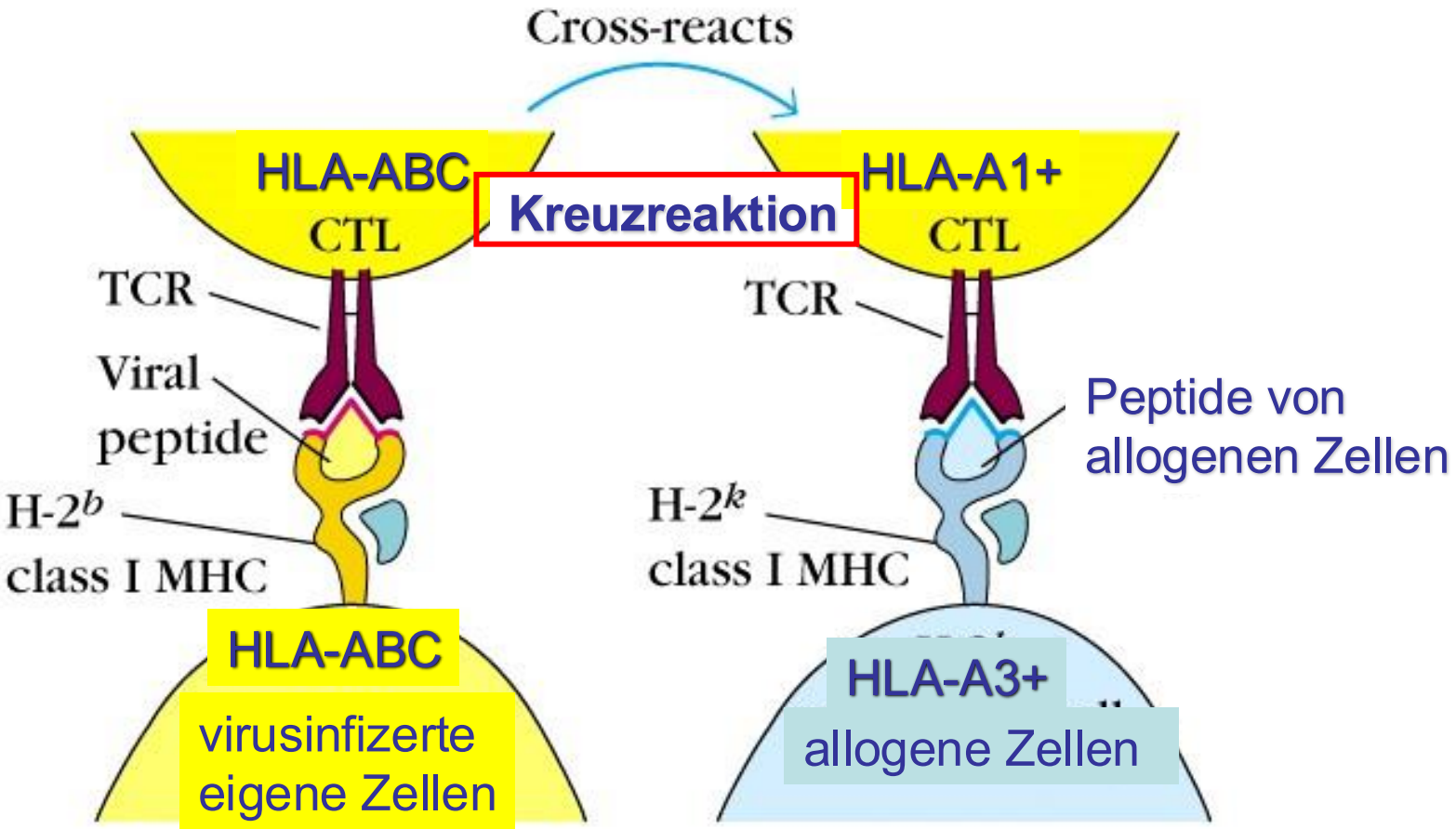


MHC Restriktion:

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

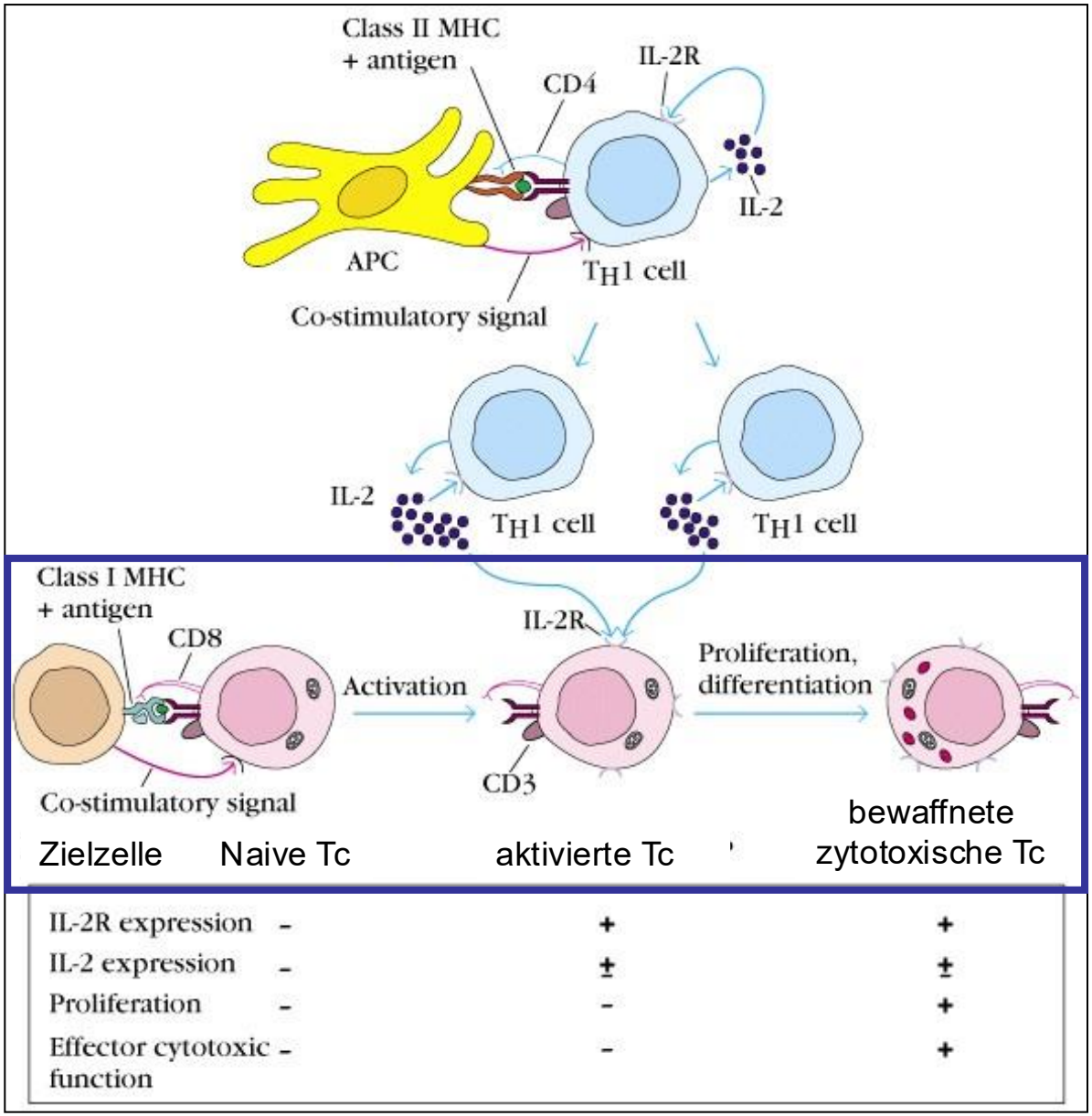
Exogen: Kommt von außerhalb der Zelle (z.B. Bakterienkomponenten)
Endogen: Kommt aus dem Zytoplasma der Zelle(z.B. virale Proteine die in infizierten Zellen synthetisiert werden)

CD8+ Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL



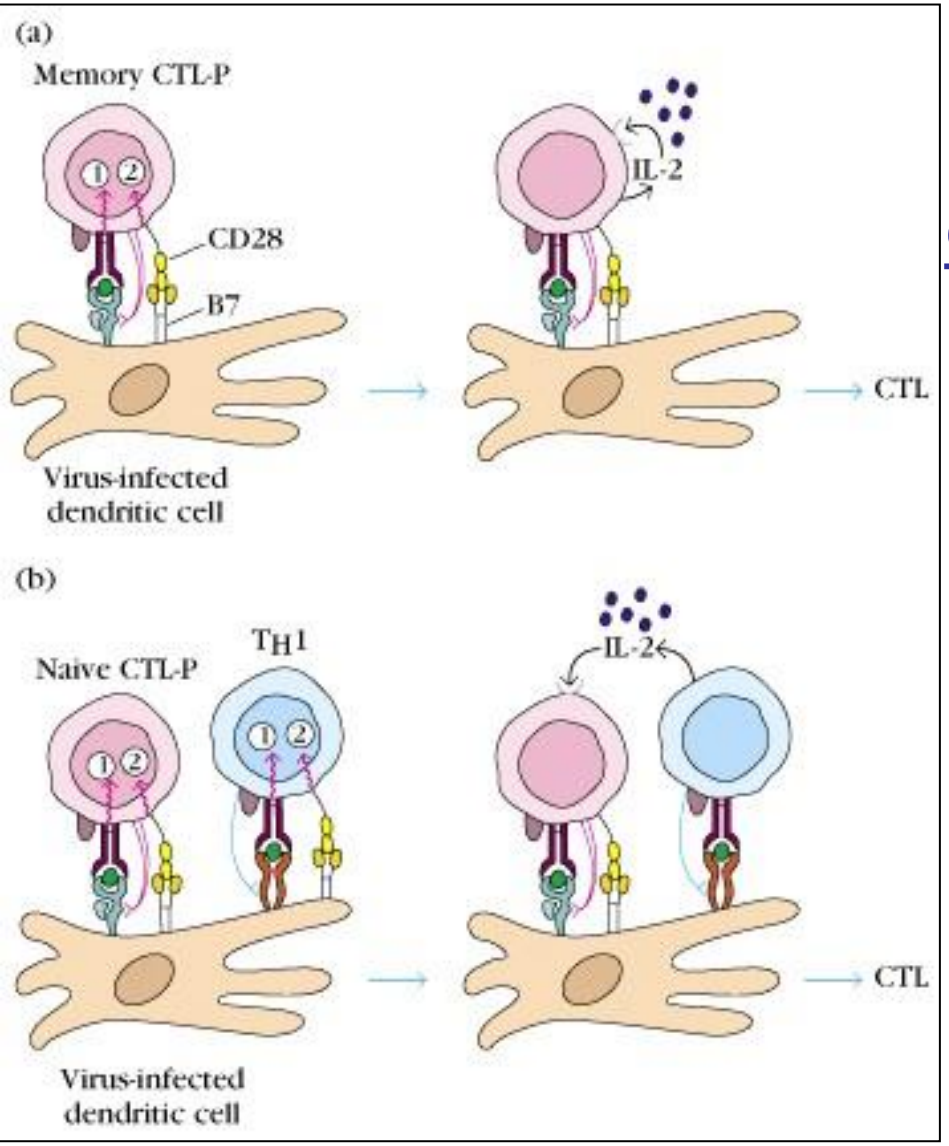
Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL
TcR$\alpha\beta$, CD8+ T-Zellen
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

Die Entstehung der Effektor CD8+ T-Zellen: **CTL**



IL-2R expression	–	+	+
IL-2 expression	–	±	±
Proliferation	–	–	+
Effector cytotoxic function	–	–	+

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

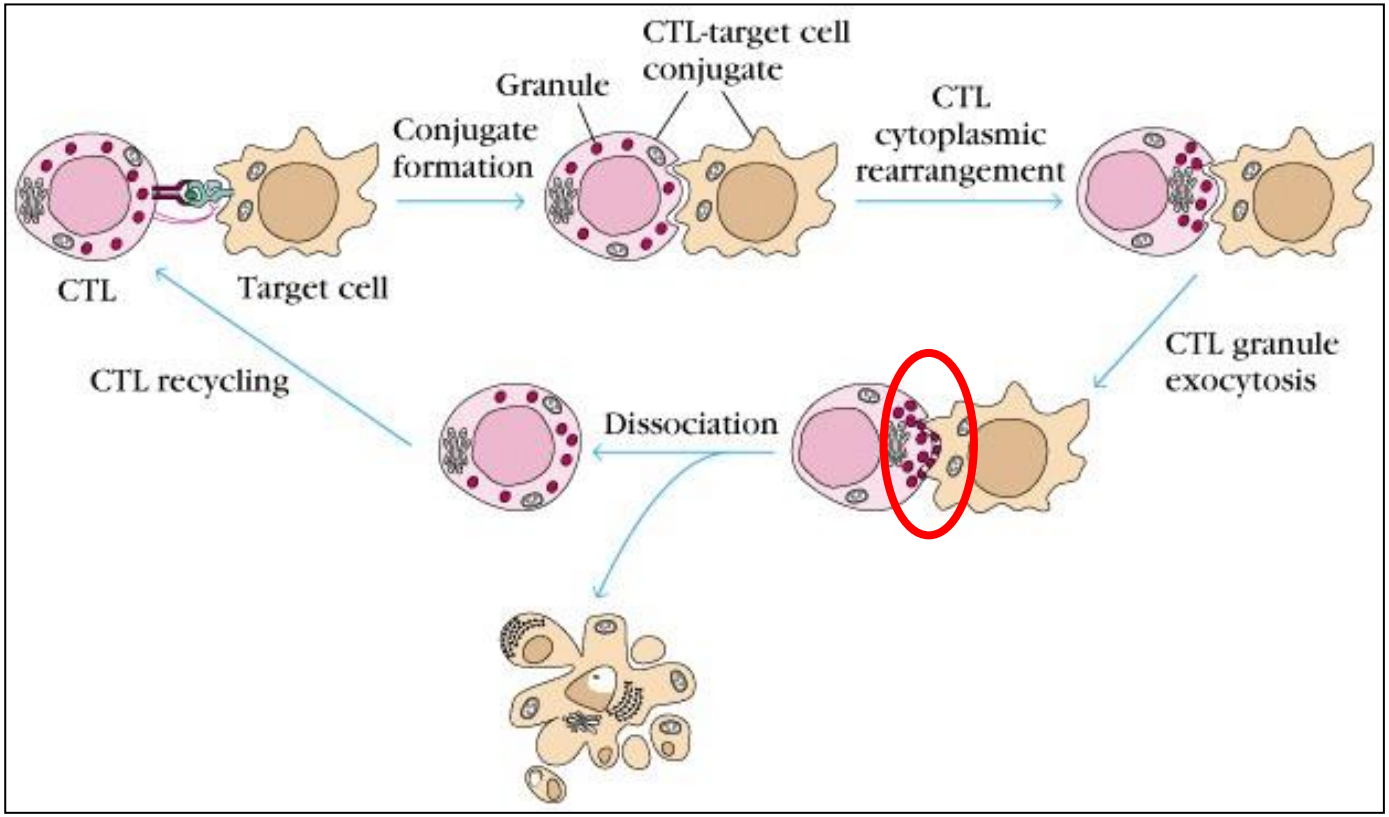


Gedächtnis-CTL: autokrine IL-2-Produktion

Naive CTL: Th1 sichert IL-2

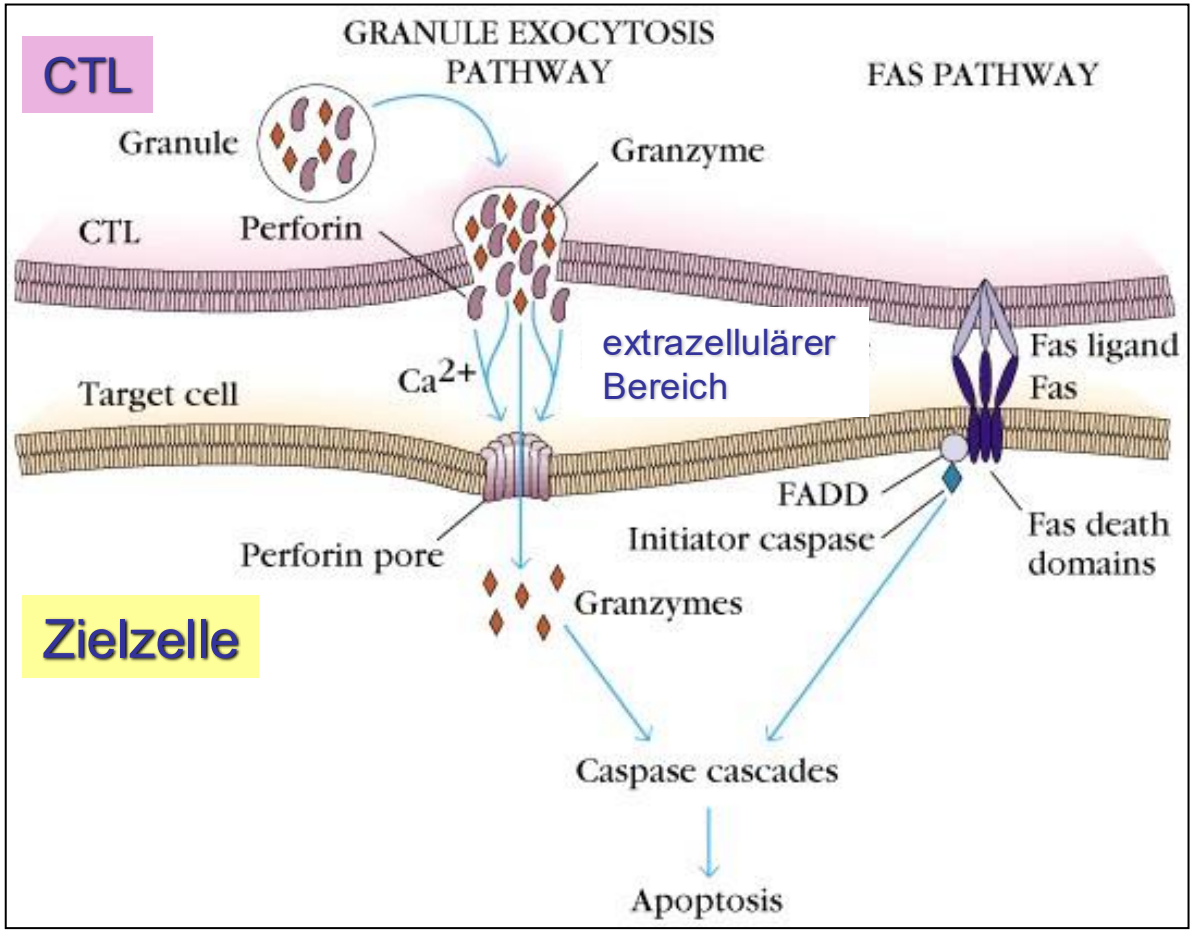
Apoptosis

Stadien der CTL-vermittelten Tötung von Zielzellen:



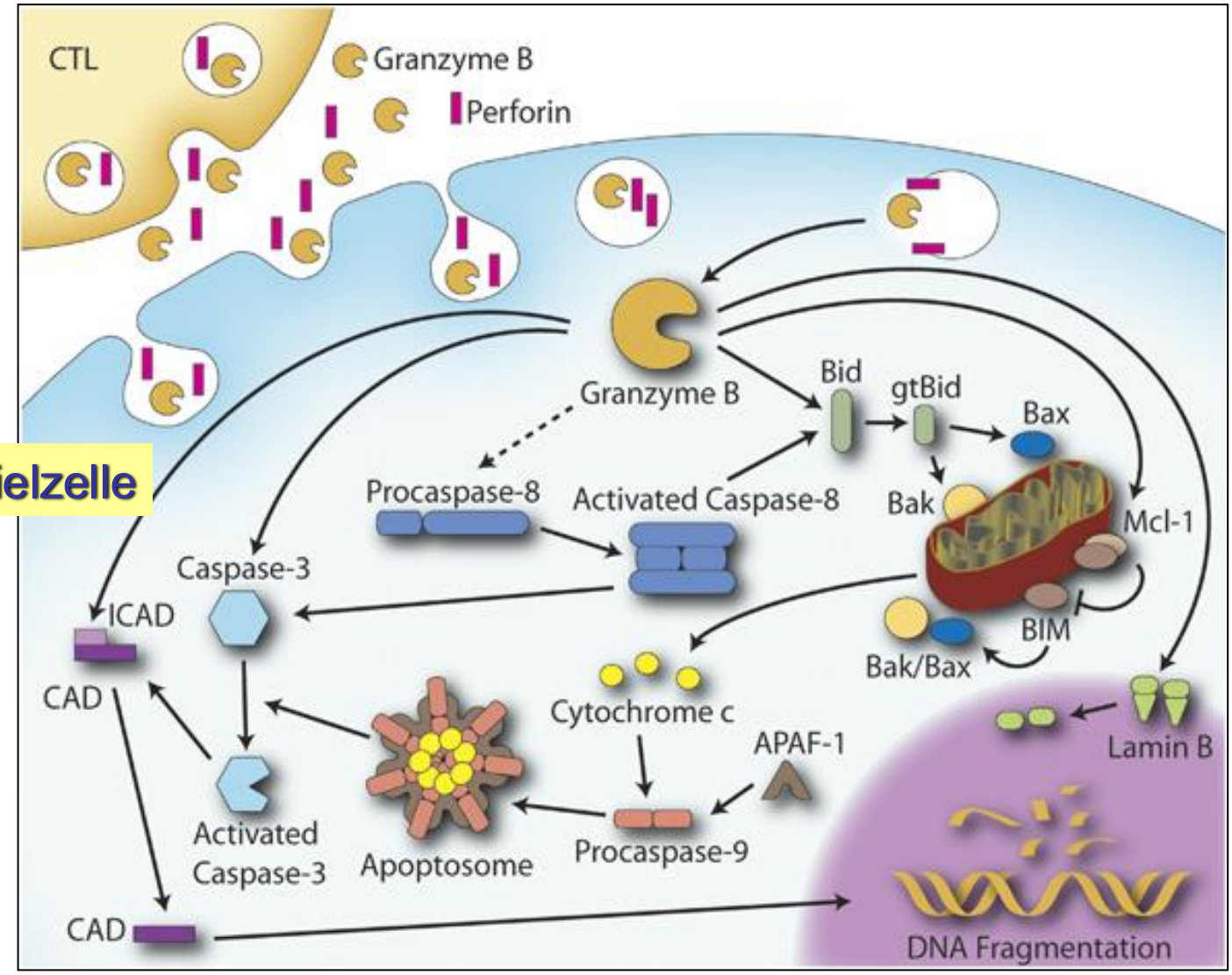
1. Antigenerkennung (MHC-I + Peptid auf Zielzelle)
2. Verknüpfung des CTLs mit der Zielzelle
3. CTL zytoplasmatische Rearrangierung
4. Entleerung der intrazellulären Granulen von CTL
5. Zielzelle-Apoptose
6. CTL-Ablösung von der getöteten Zielzelle

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

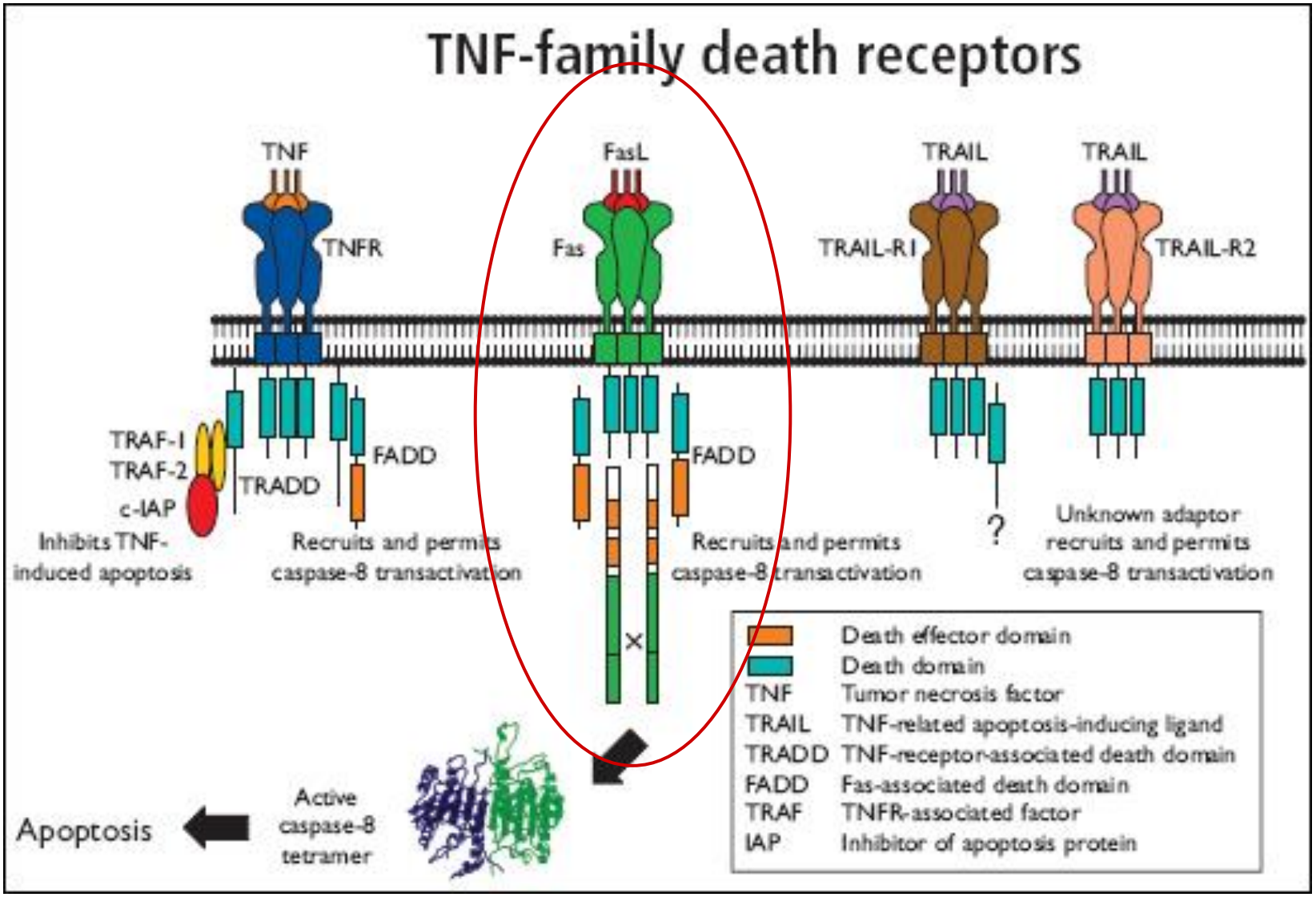


Granzyme B:

Induktion der Apoptose

Granzyme A:
DNA-Fragmentierung

Extrinsic Apoptosiswege



Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

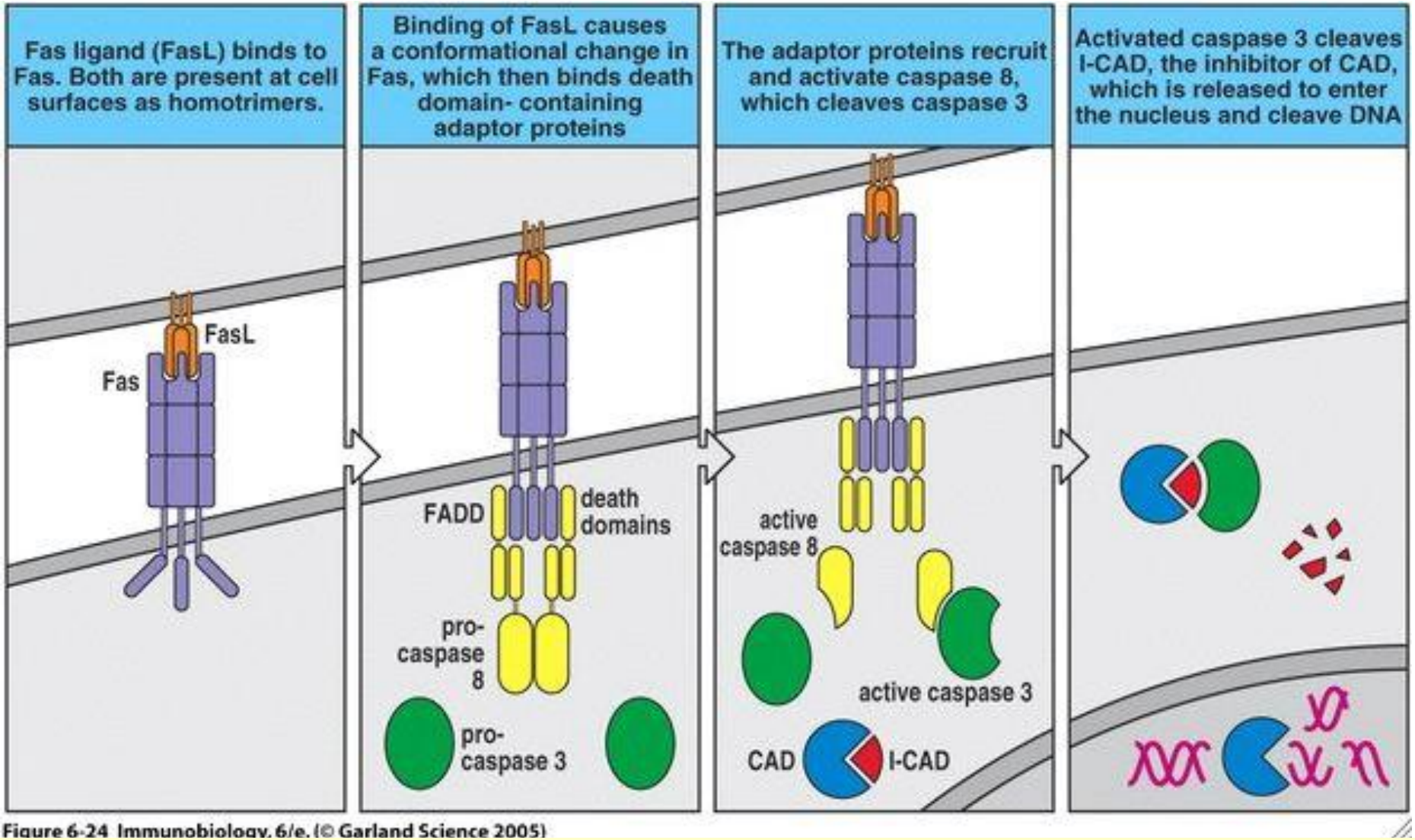


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

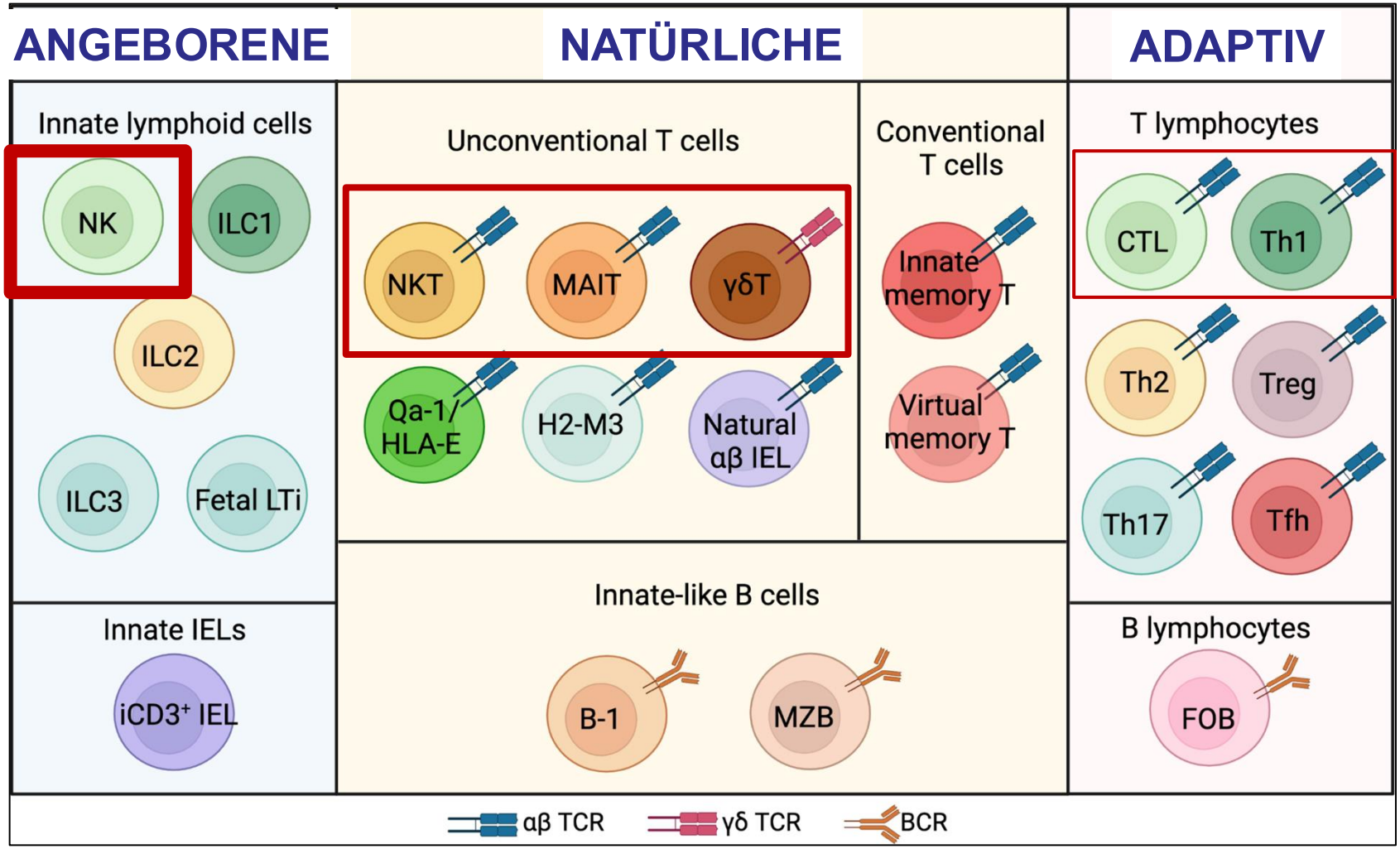
When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.

Zytotoxizität

NK-Zellen

Effektor Lymphozyten

From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



https://journals.aai.org/jimmunol/article/209/2/199/234119/Innate-and-Innate-like-Effector-Lymphocytes-in

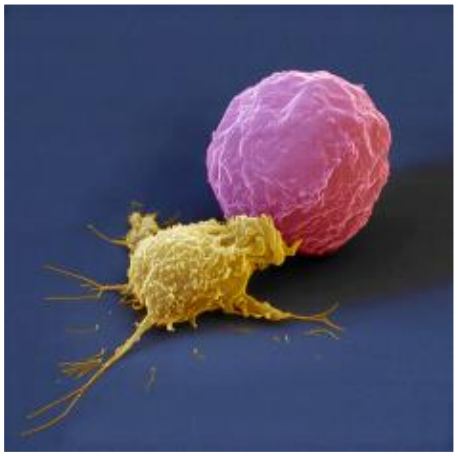
J Immunol. 2022;209(2):199-207. doi:10.4049/jimmunol.2200074

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

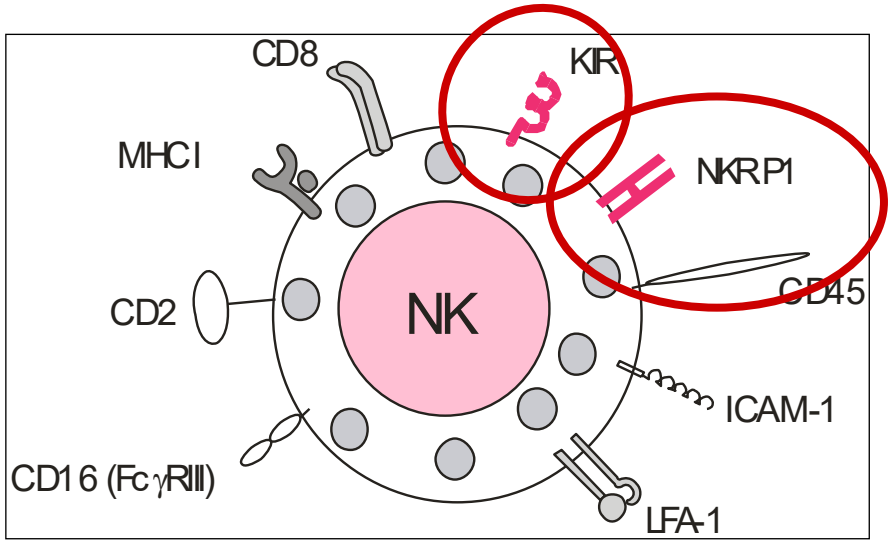
- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen
  large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten

- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,
  CD16+ (FcγRIII) CD56+,
- Aktivierbar mit Zytokinen (INFα und β, IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: INFγ → 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

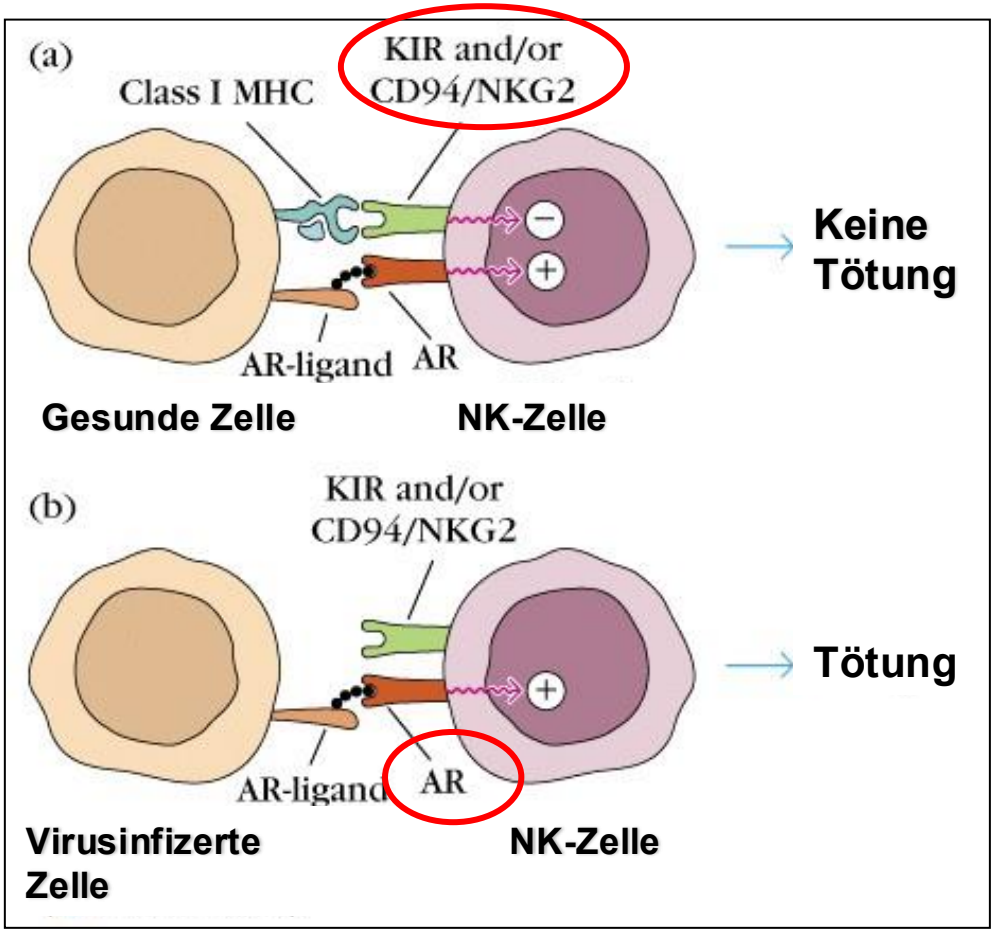
NK-Zell-Rezeptoren:



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 virusinfizerten - oder Tumorzellen-Oberflächen

Das entgegengesetzte Signalmodell der NK-Zellenaktivierung

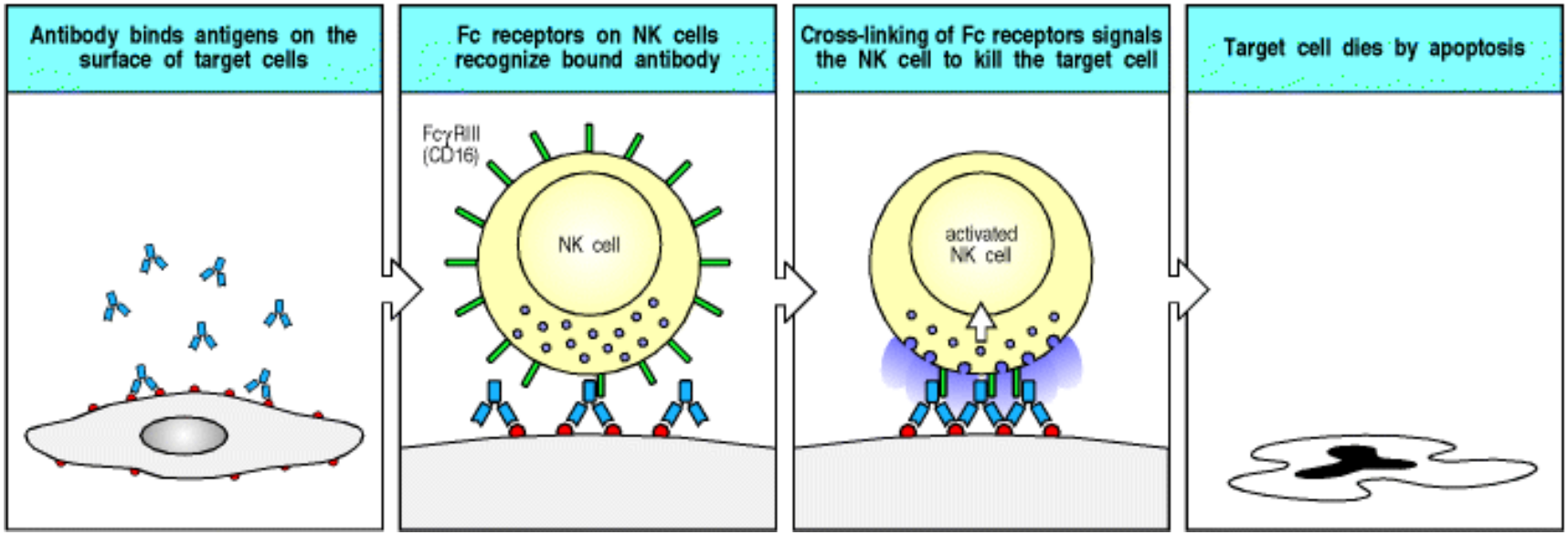


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

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

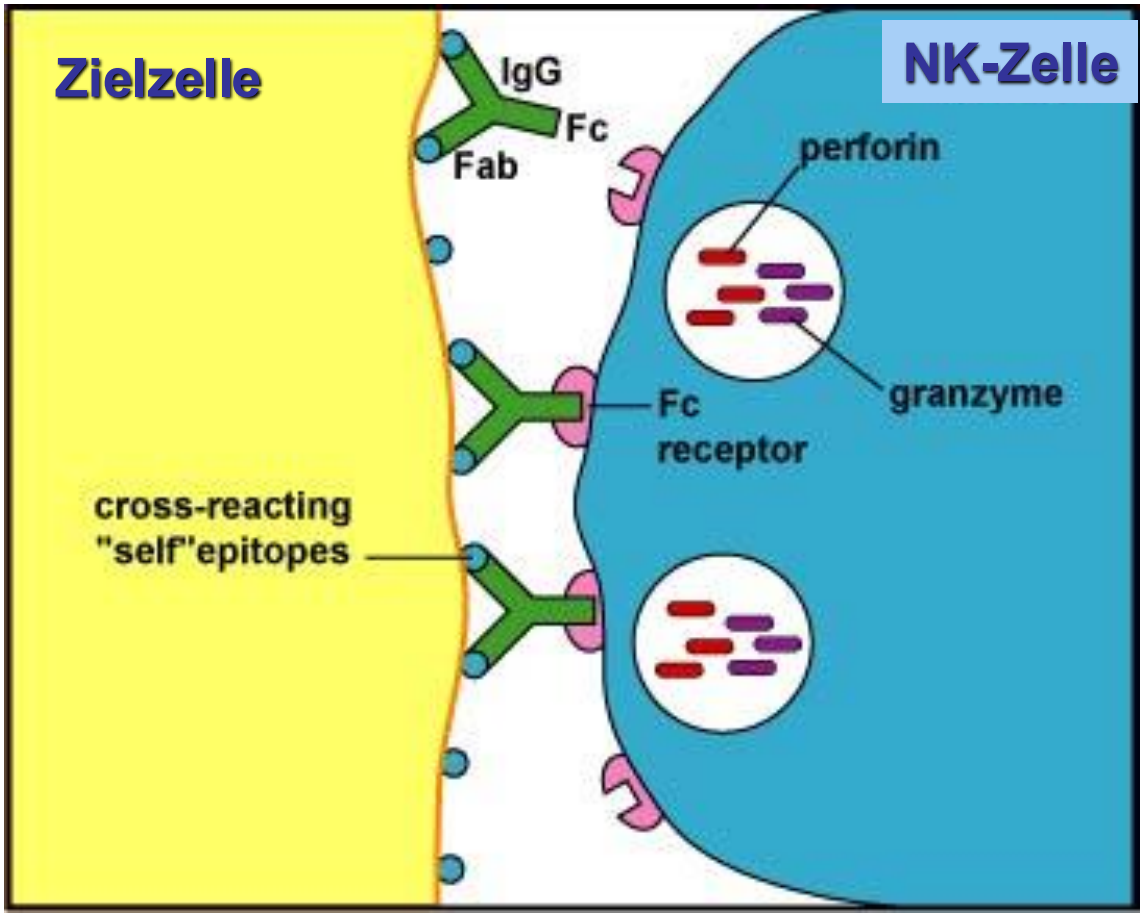
ADCC: IgG-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität



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

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

ADCC



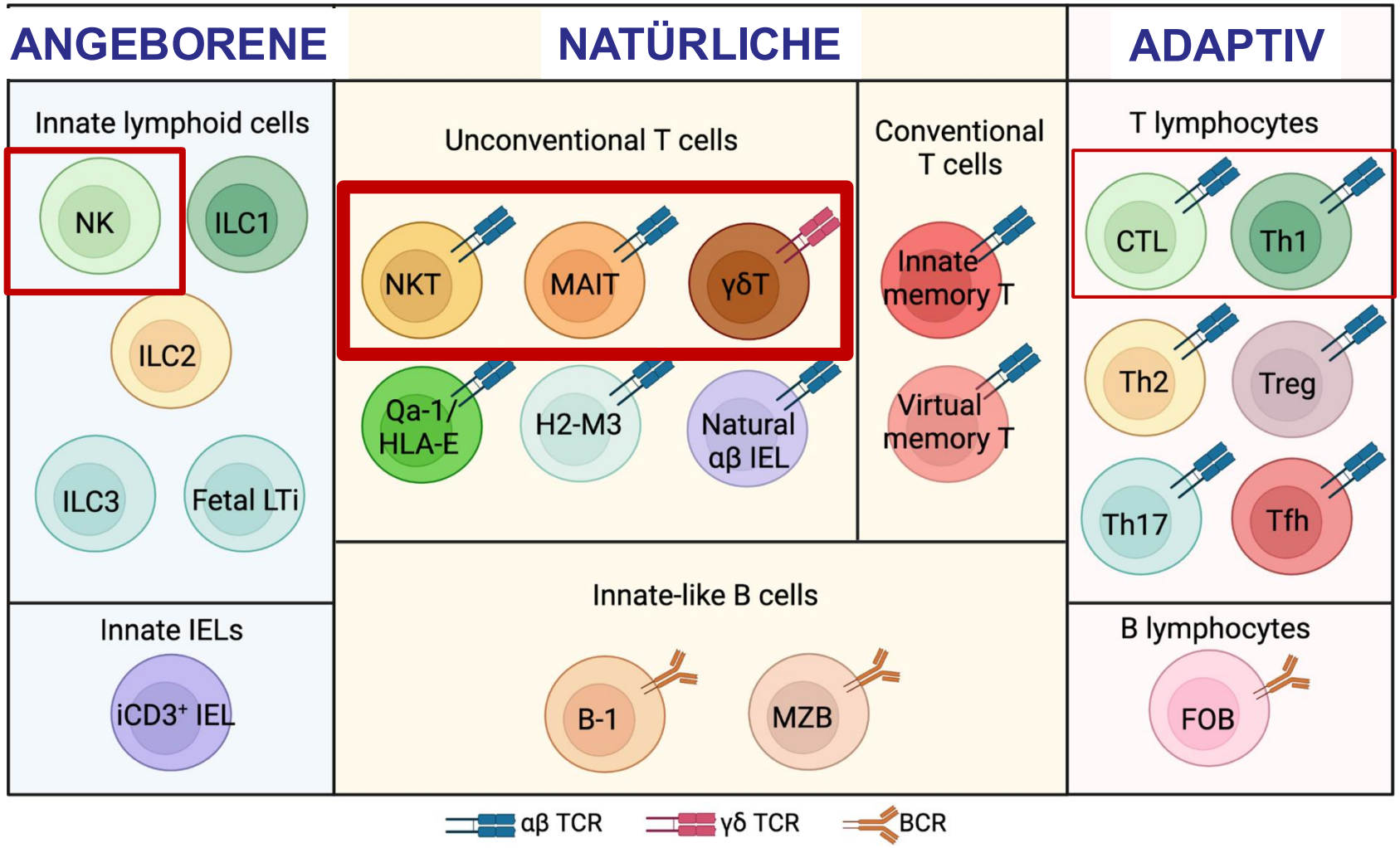
Dieselben löslichen zytotoxischen Effektorproteine wie bei den CTL
→ Perforin und Granzyme

Zytotoxizität

γδ T- Zellen

Effektor Lymphozyten

From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



https://journals.aai.org/jimmunol/article/209/2/199/234119/Innate-and-Innate-like-Effector-Lymphocytes-in

J Immunol. 2022;209(2):199-207. doi:10.4049/jimmunol.2200074

γδ T- Zellen

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

Bis zu 50% in epithelreichen Geweben, Körperoberflächen

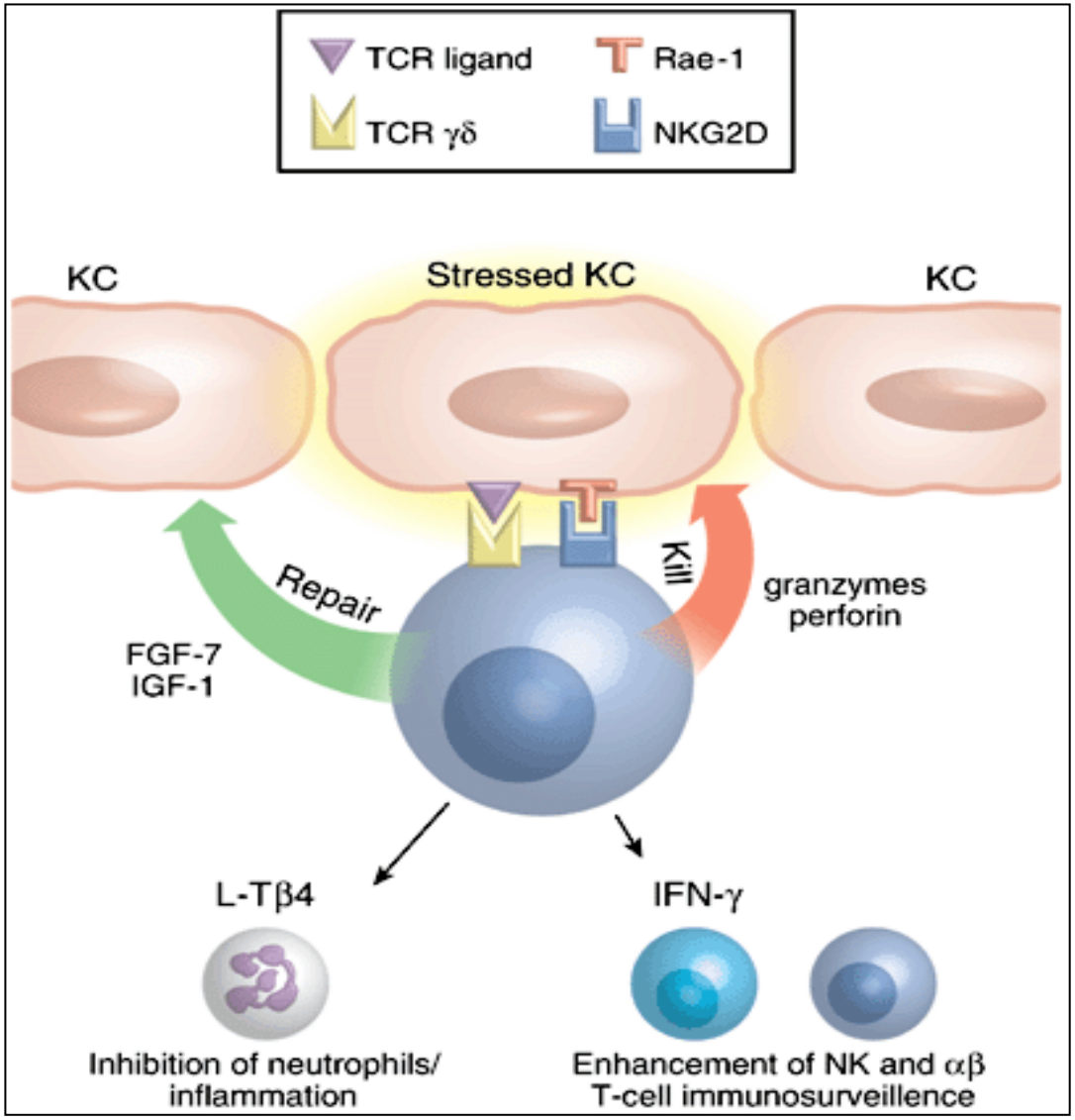
- intraepidermale Lymphozyten: CD4- und CD8-
- intraepitheliale Lymphozyten: CD8+
- werden beim embryonalen Leben produziert
- keine Rezirkulation,
- geringe TcR - Diversität → Gewebespezialisierung zur Erkenneung bestimmter Antigene

Antigen Erkennung: - MHC-unabhängig, aber antigenspezifisch

Funktionen: „ immunologische Überwachung der Körperoberflächen”

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

γδ T- Zellen

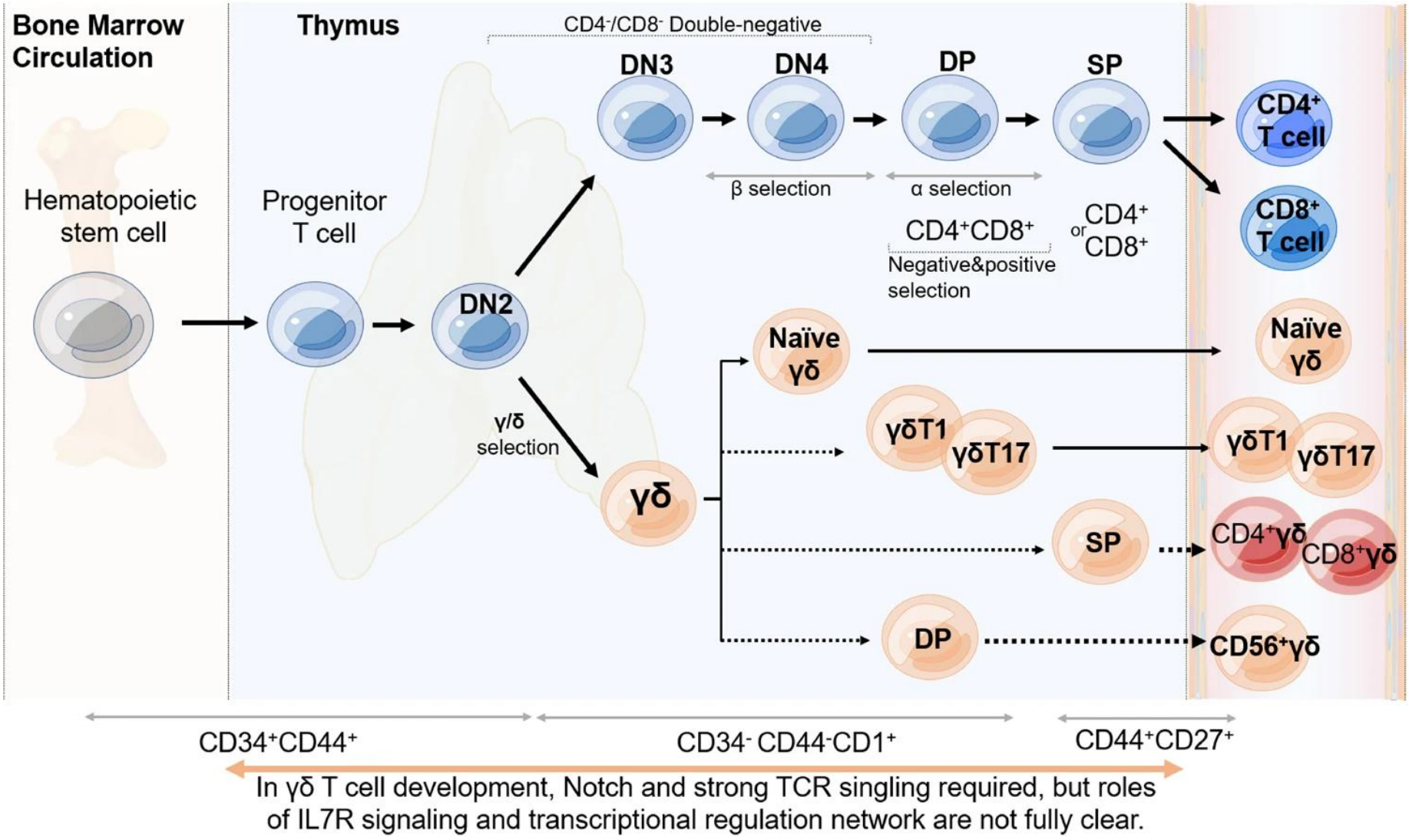


Die von Gamma-Delta-T-Zellen erkannten Antigene:

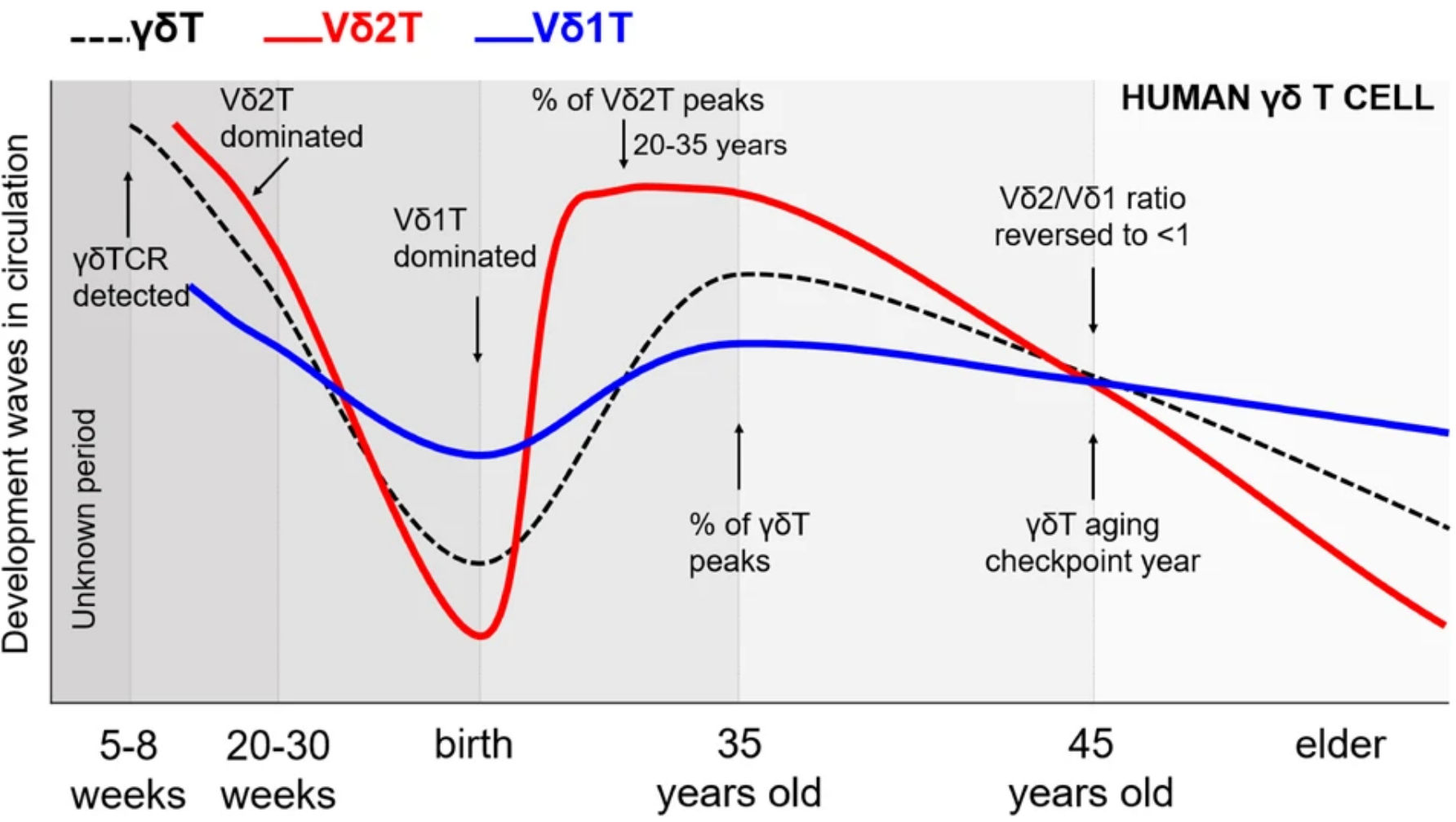
welche konstitutiv auf körpereigenen Zellen und auf mikrobiellen Erregern nachgewiesen werden können:

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

γδ T Zell Differenzierung in dem Thymus



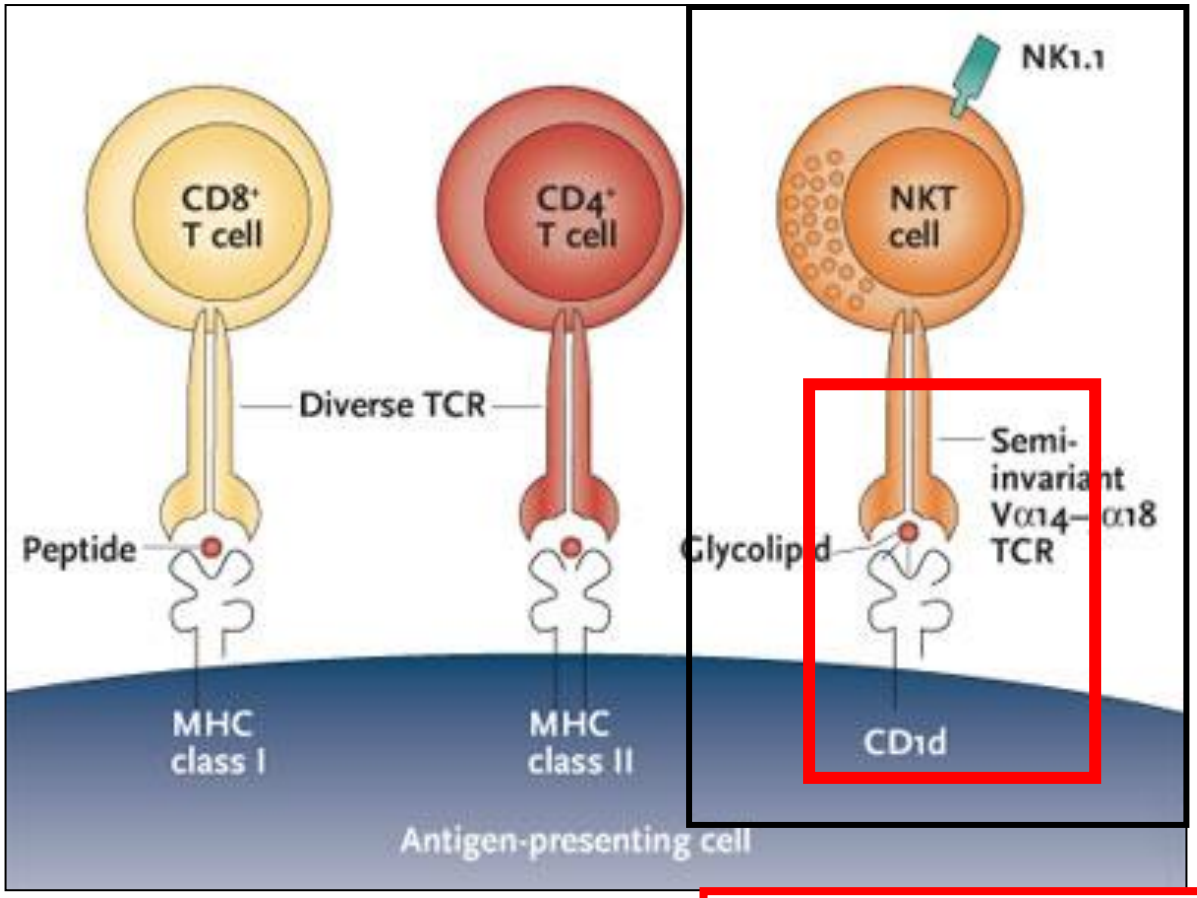
γδ T-Zellen im Blut



Zytotoxizität

iNKT-Zellen

iNKT-Zellen

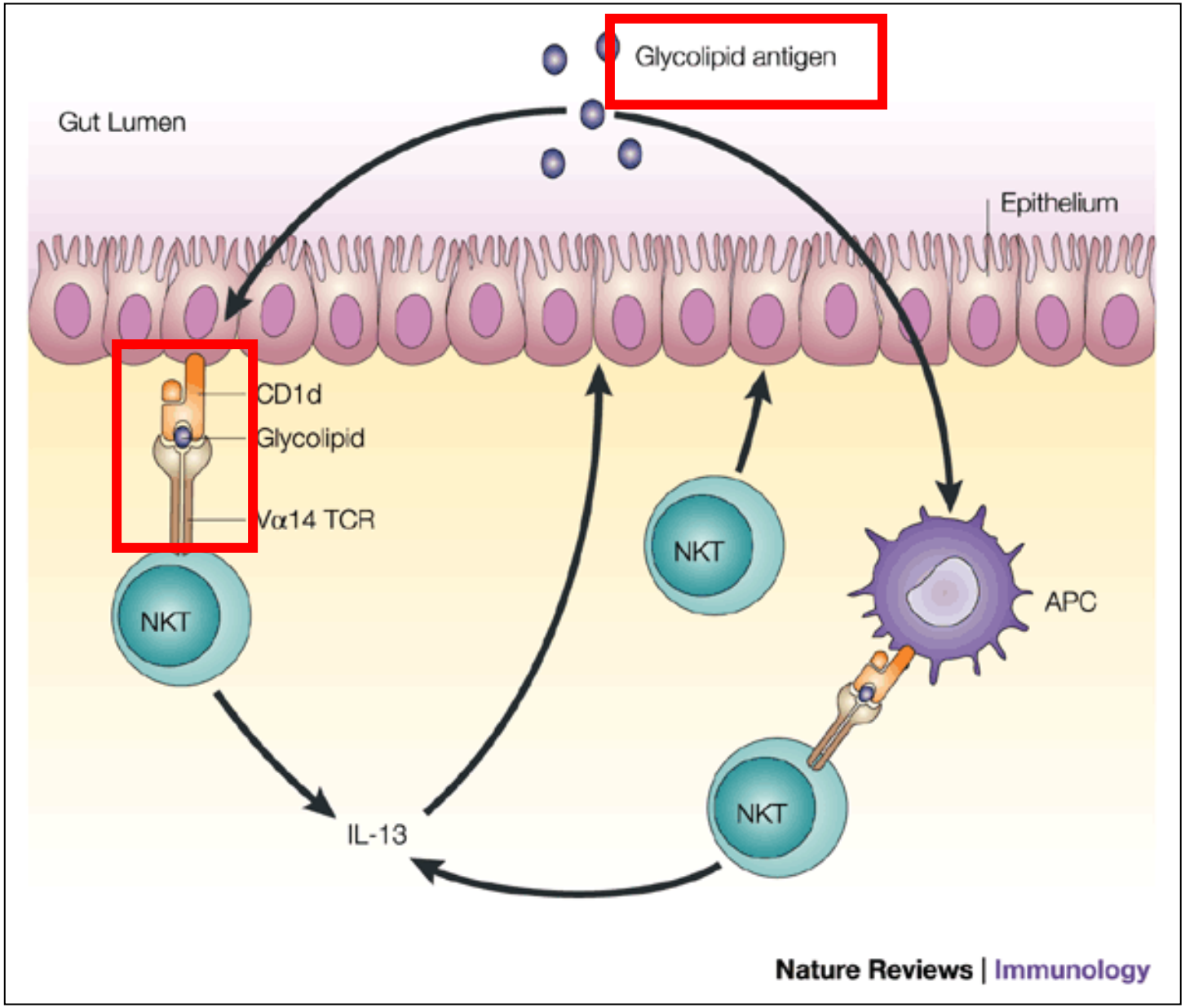


TcR/CD3+

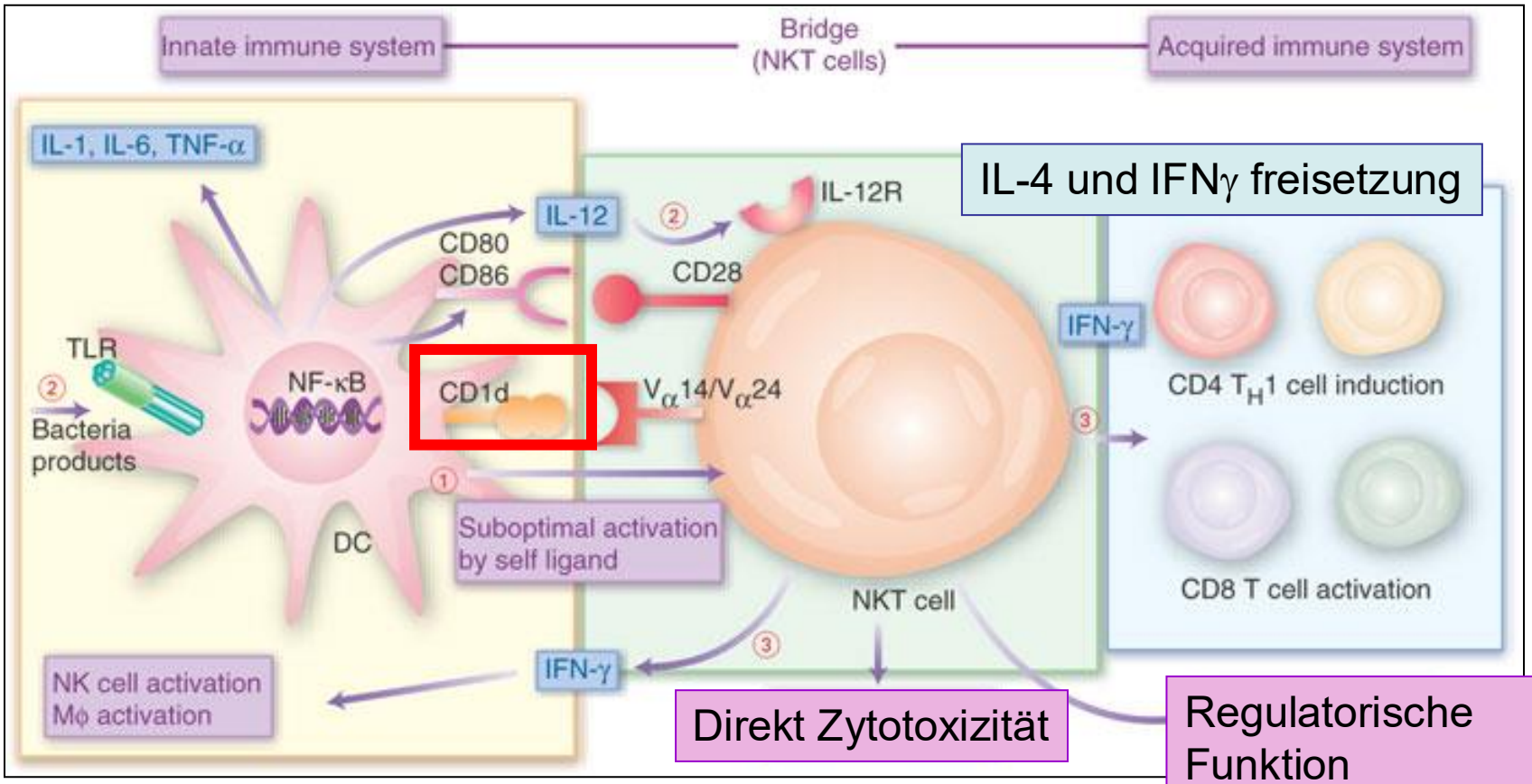
NKR-P1A+
CD56+

CD1d-Restriktion

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


Glycolipid antigen
Gut Lumen
Epithelium
CD1d
Glycolipid
Vα14 TCR
NKT
NKT
APC
NKT
IL-13
Nature Reviews | Immunology

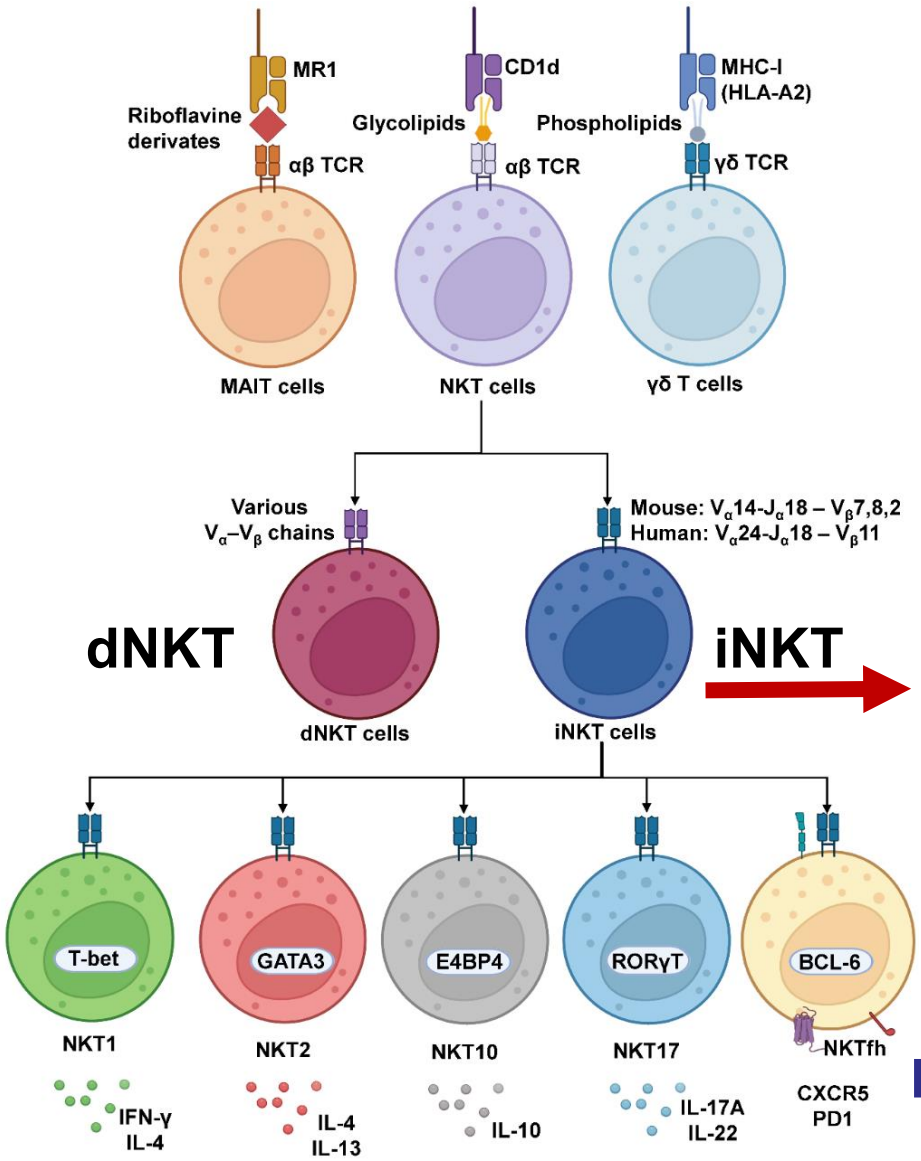
NKT-Zellen



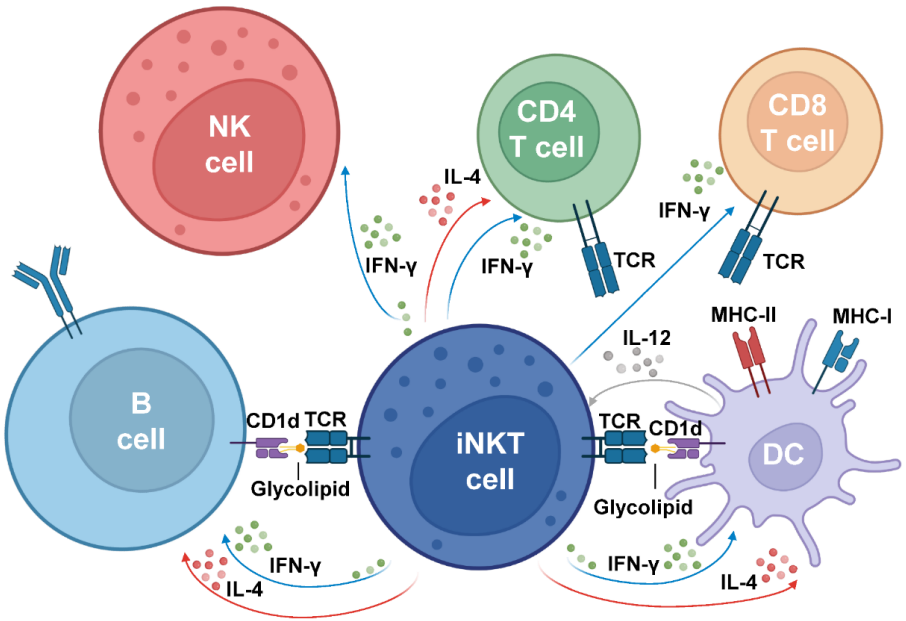
Perforin+

Granzyme+

iNKT-Zell Untergruppen



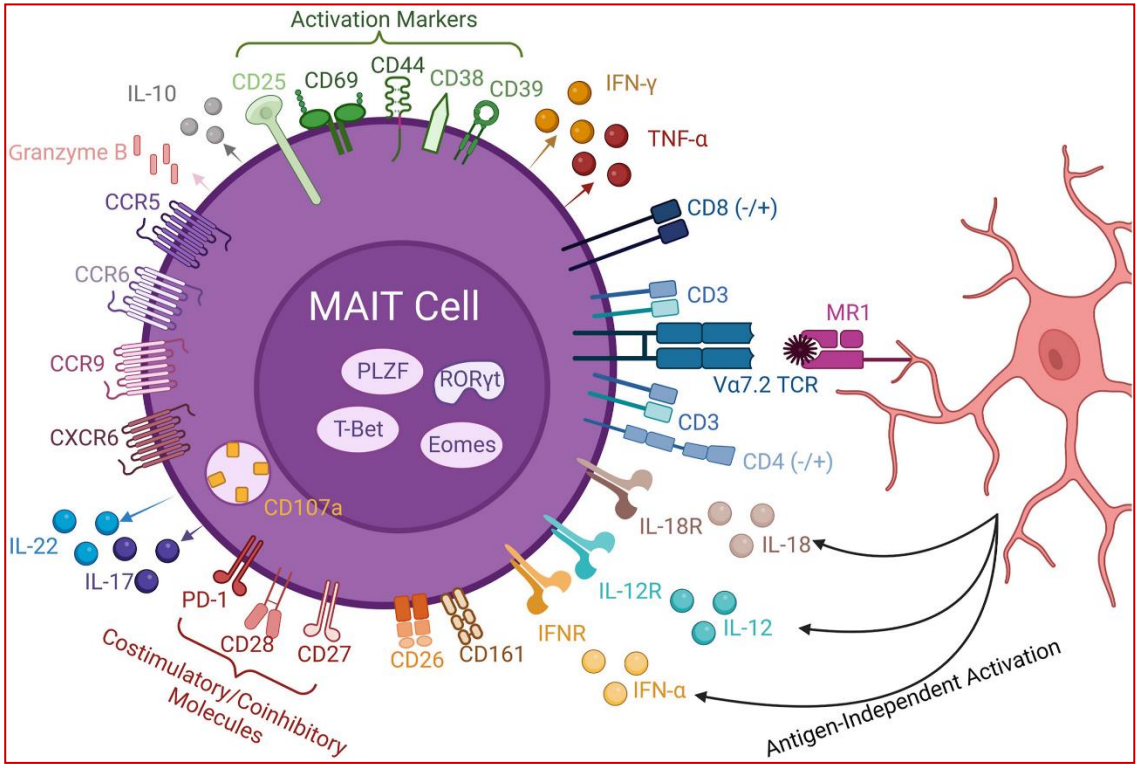
Transaktivierung



Polarisierung

Cancers 2023, *15*(24), 5737; https://doi.org/10.3390/cancers15245737

Funktion von MAIT-Zellen

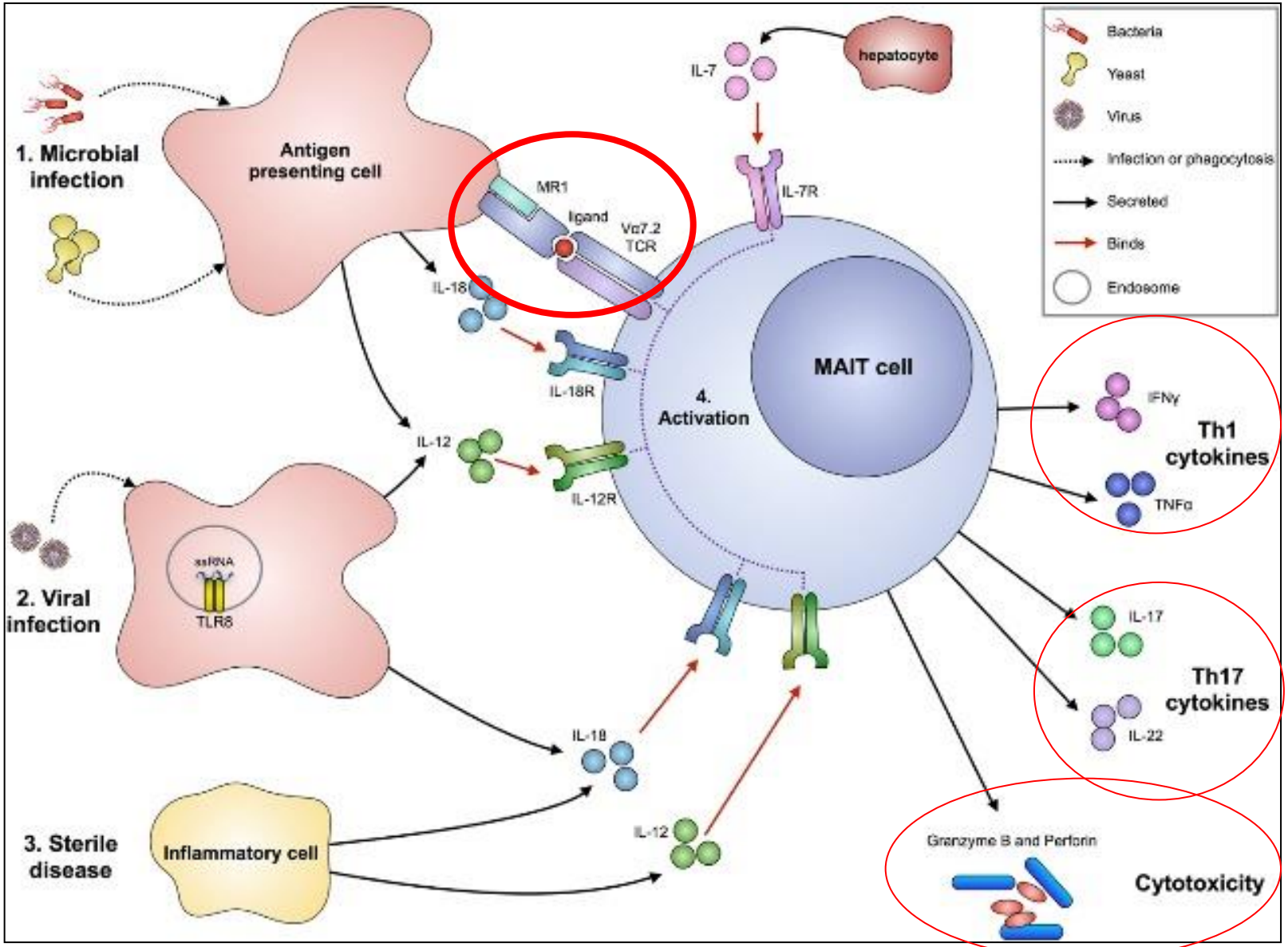


MAIT-Zellen befinden sich überwiegend im Magen-Darm-Trakt, in den mesenterialen Lymphknoten und in der Leber
Bei Kontakt mit der kommensalen Mikroflora vermehren sich MAIT-Zellen und entwickeln einen Gedächtnisphänotyp
Sie sind wichtig für den antimikrobiellen antibakteriellen Schutz und produzieren Zytokine.

Sie erkennen auf MR1 präsentierte Derivate von B-Vitaminen mikrobiellen Ursprungs (z. B. Riboflavin)

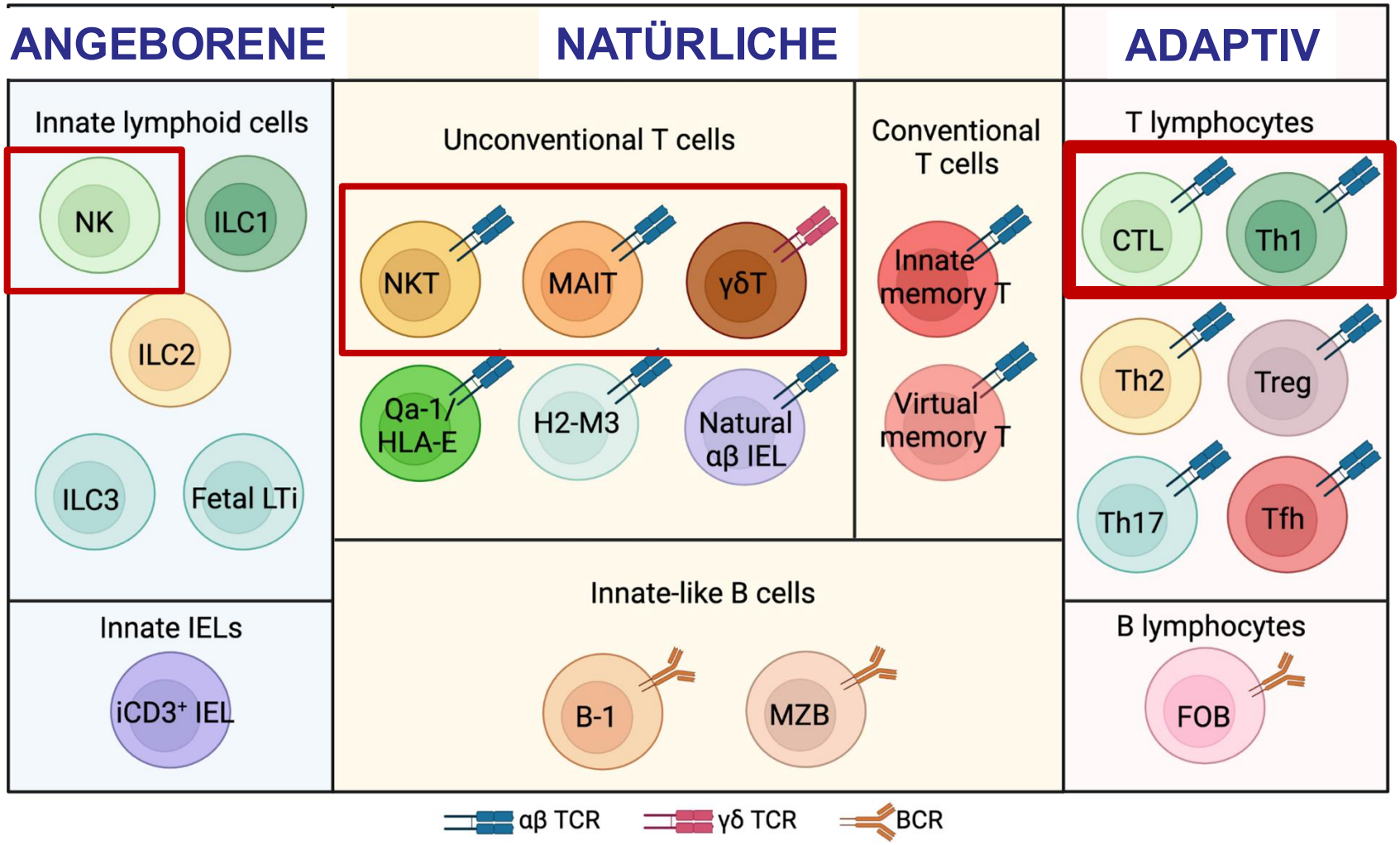
Sie können auch durch Zytokine aktiviert werdenÜbersetzt mit DeepL.com (kostenlose Version)

Funktion von MAIT-Zellen



Effektor Lymphozyten

From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



https://journals.aai.org/jimmunol/article/209/2/199/234119/Innate-and-Innate-like-Effector-Lymphocytes-in

J Immunol. 2022;209(2):199-207. doi:10.4049/jimmunol.2200074

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)

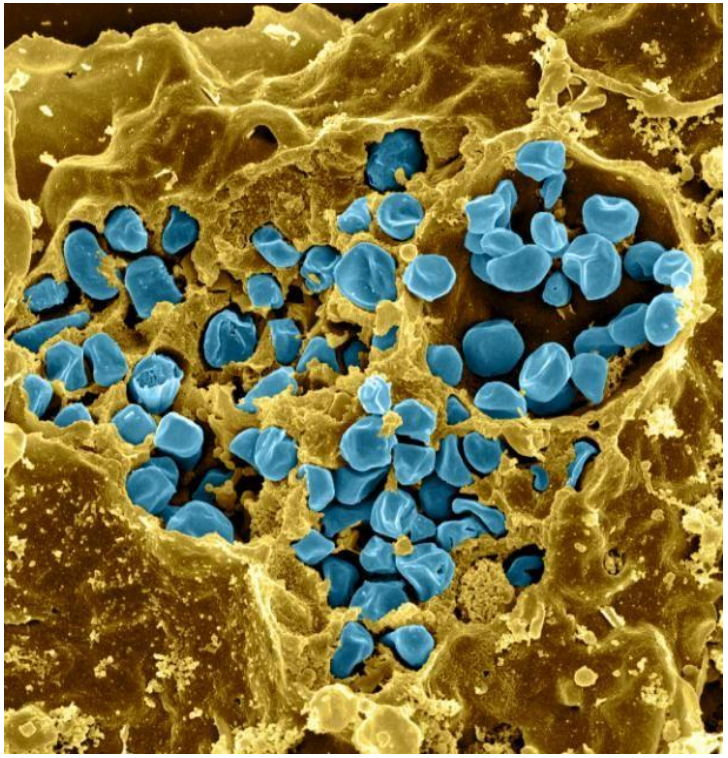
↓

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):

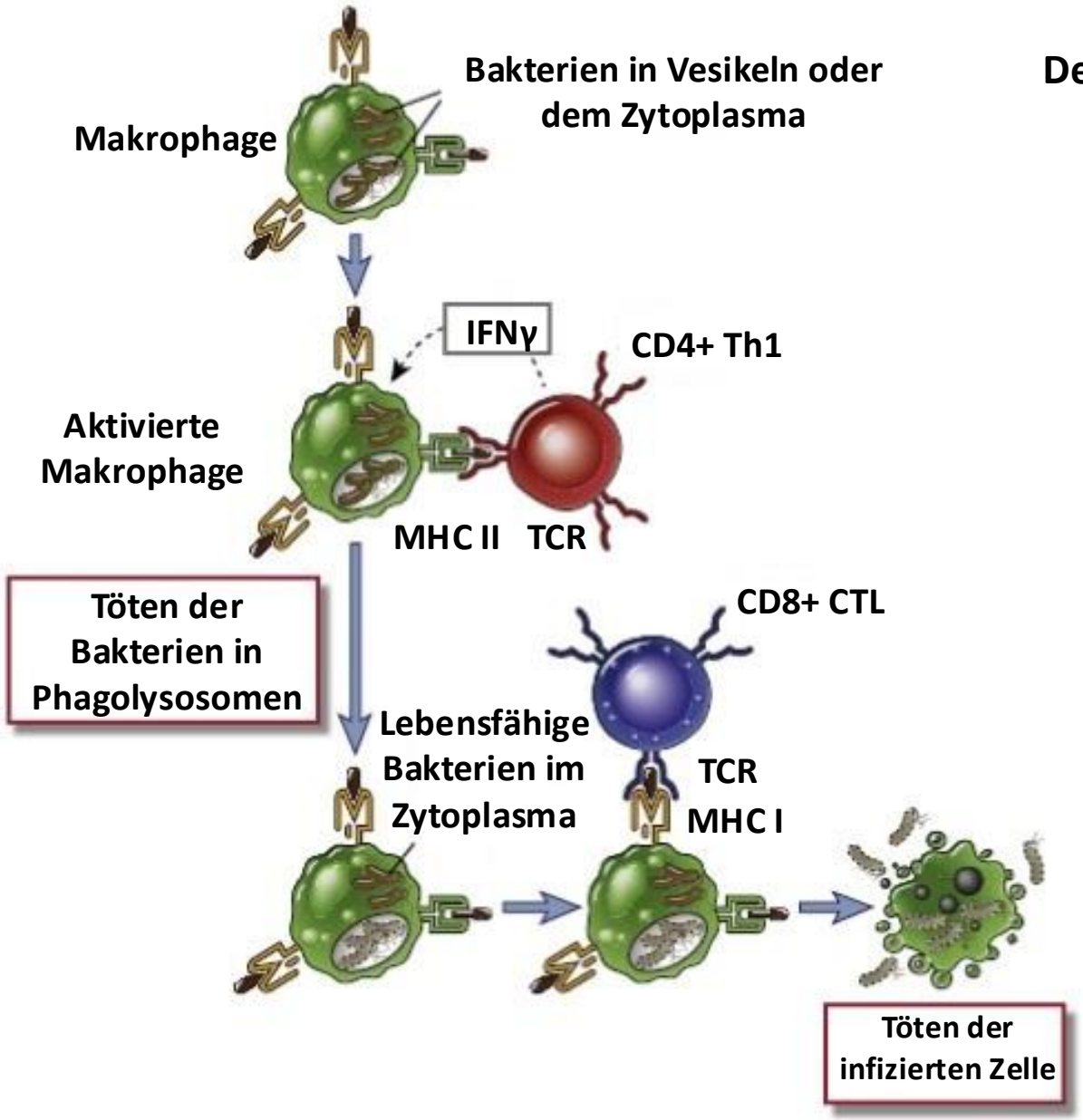
- **"Flucht"** aus Vesikeln **in das Zytoplasma** (z.B. *Shigella, Listeria, Francisella*)[20, 21.]
- **Hemmung der Phagolysosomreifung** (e.g. *Mycobacterium, Legionella*)[22.]
- **Überleben im Phagolysosom** (e.g. *Coxiella burnetii, Yersinia*)[23.]

Diese Bakterien können eine **chronische zelluläre Antwort** induzieren die auch naheliegende Gewebe beschädigen (siehe: Typ IV. Hypersensitivitäts-reaktion, 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 intravesikulären Bakterien



Detektion IZ Bakterien durch PRRs

↓

Produktion von **IL-12**

↓

Antigenpräsentation für CD4+ T Helferzellen

↓

Produktion von **IFNγ**

↓

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.

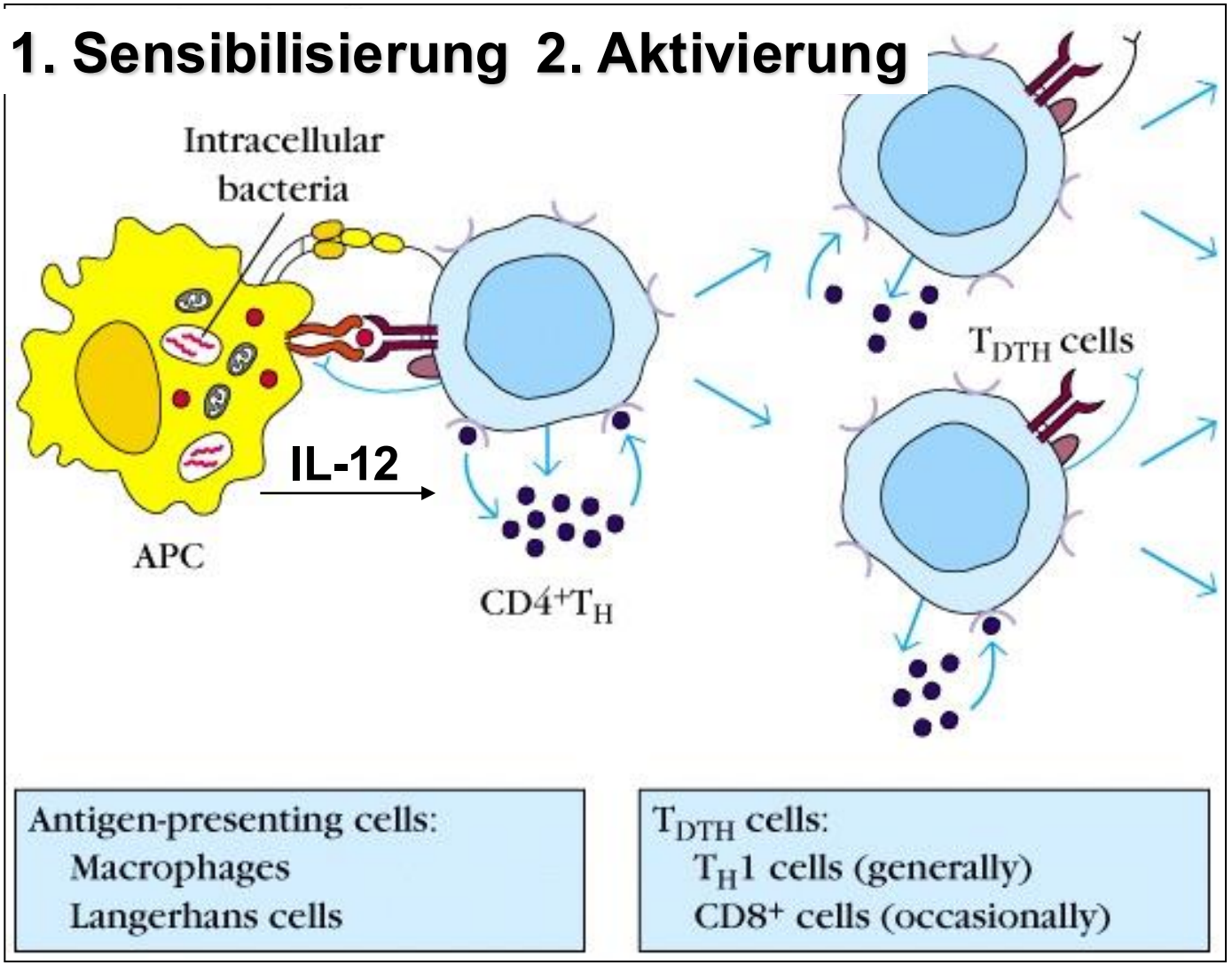
  APC (meistens Makrophagen oder Langerhans-Zellen) produzieren IL-12, um Th-Zellen zu induzieren.

- **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).

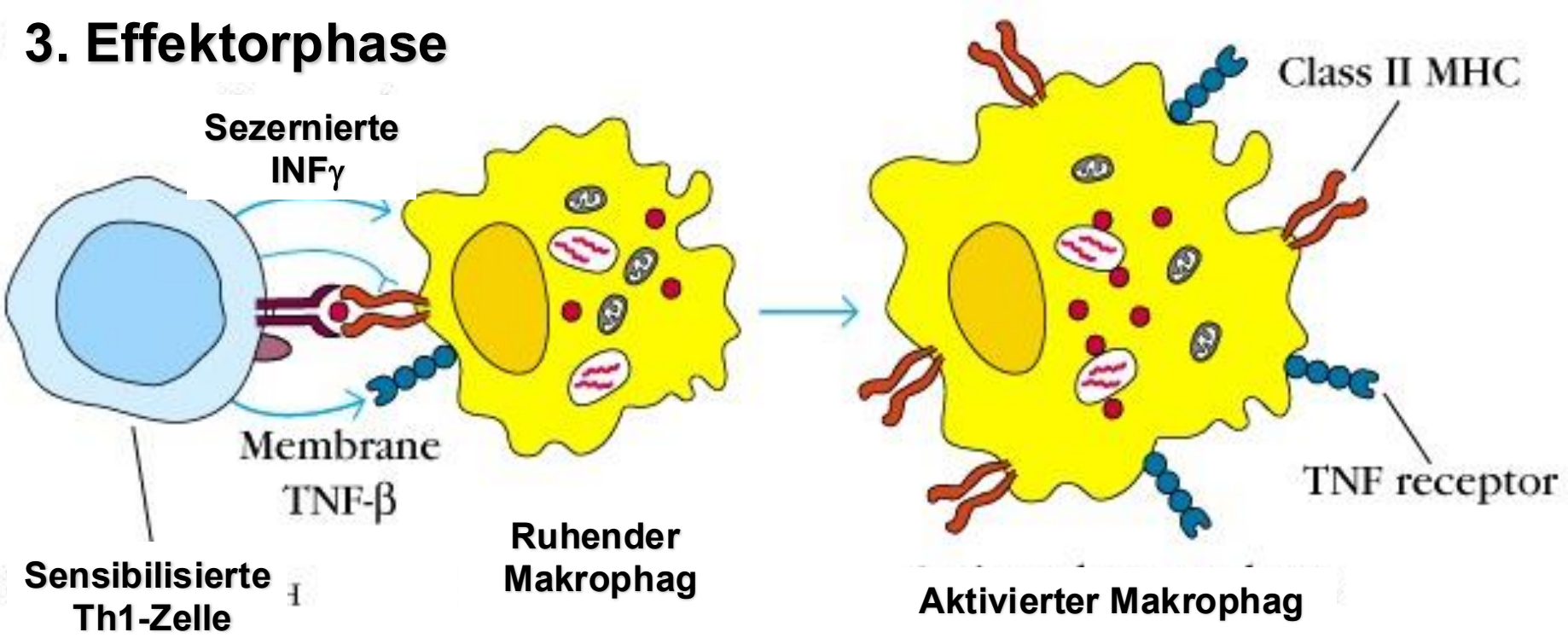
  Nur 5% der Leukozyten sind T-Zellen, 95% sind unspezifisch.

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



Nach dem zweiten Antigenkontakt

3. Effektorphase



Th1-Produkte:

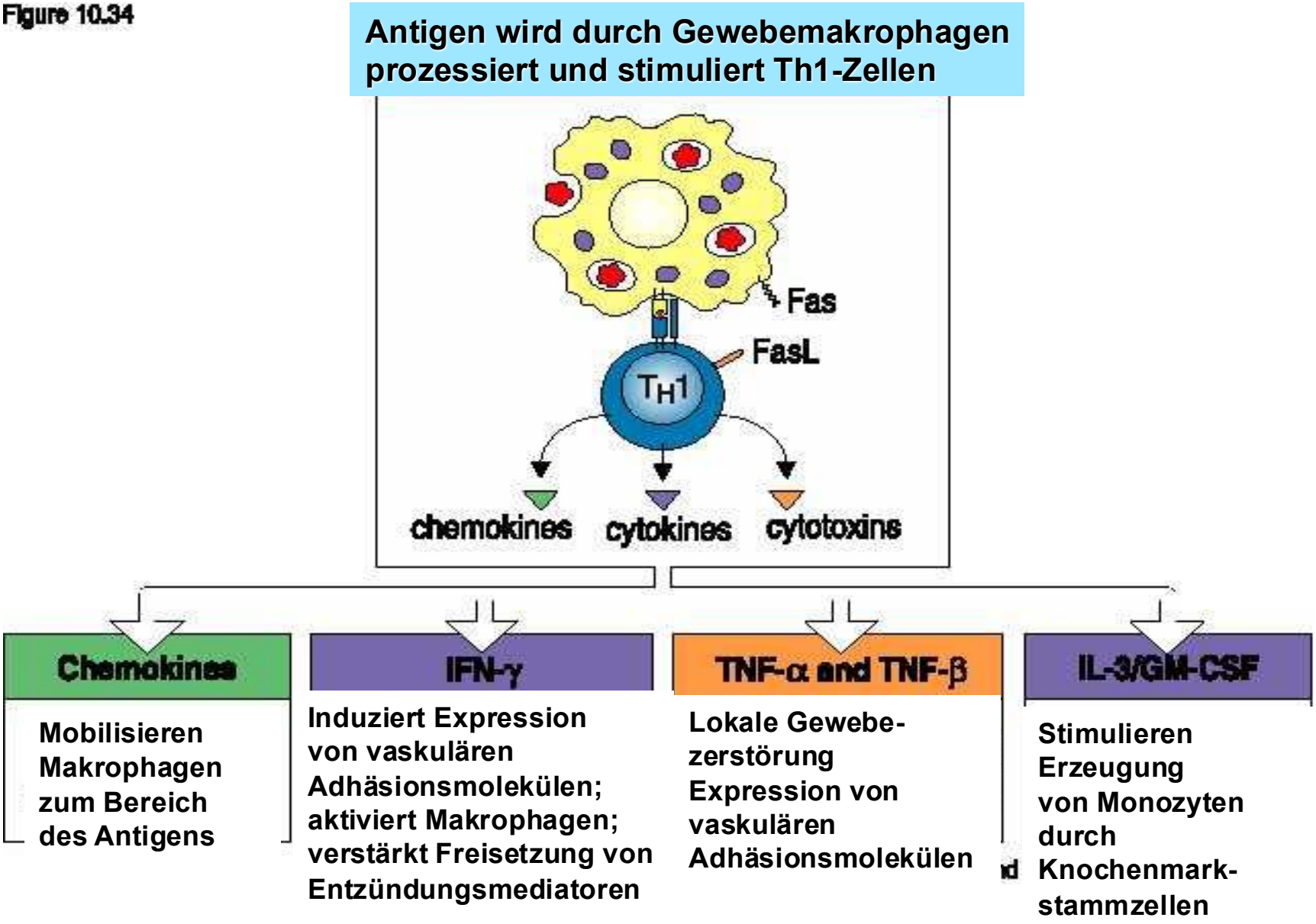
Cytokines:	IFN-γ, TNF-β, IL-2, IL-3, GM-CSF
Chemokines:	IL-8, MCAF, MIF

Wirkungen der Makrophagenaktivierung:

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

Zytokine von Th1-Zellen

Figure 10.34



Aktivierungsphasen der Makrophagen

Ruhend		**Aktiviert**	**Hyperaktiviert**
---------->	LPS	----------> IFNγ	
Phagozytosis		Antigenpräsentation	Tumorzelle und Parasitentötung
Chemotaxis			Tumorzellbindung
Proliferation		verminderte Prolif.	keine Proliferation
keine Zytotoxizität			keine APC
MHC II -,		MHC II+, hohe O_2	MHCII -, hohe O_2
niedrige O_2 freie Radikale		freie Radikale	TNF, Sekretion der zytotoxischen Proteasen

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

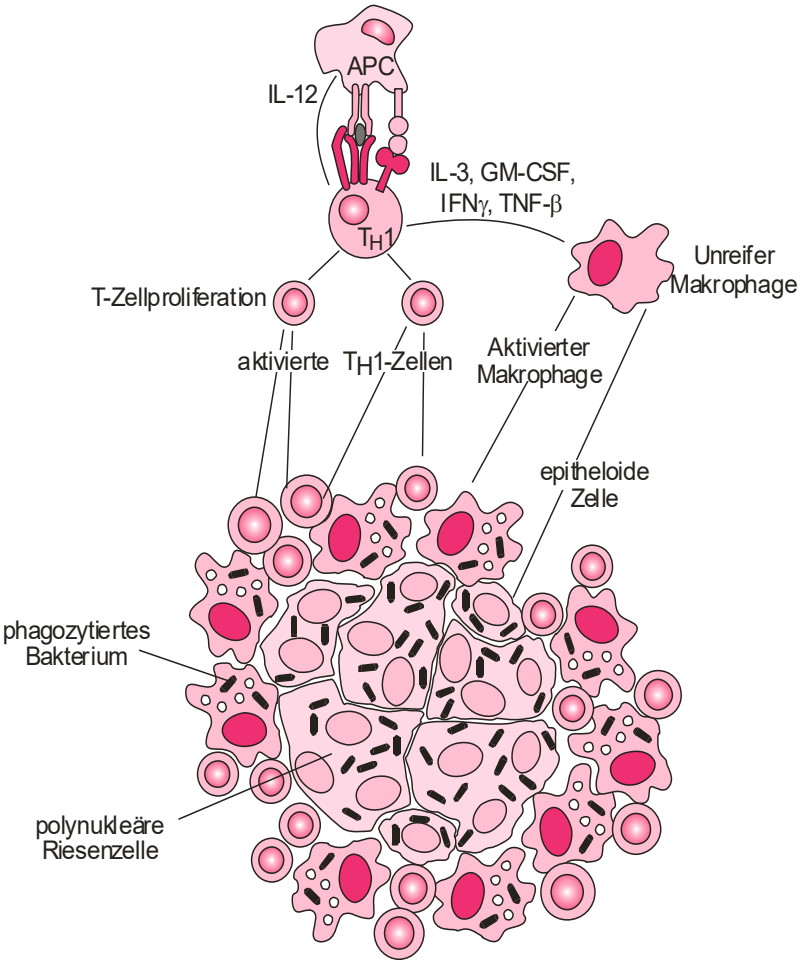
Granulomatosus Reaktion: wenn intravesikuläre Krankheitserreger in den Zellen überleben (persistieren), lösen eine verlängerte DTH-Antwort aus – **chronische Infektion**

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

Rieserzelle, epitheloide Zelle

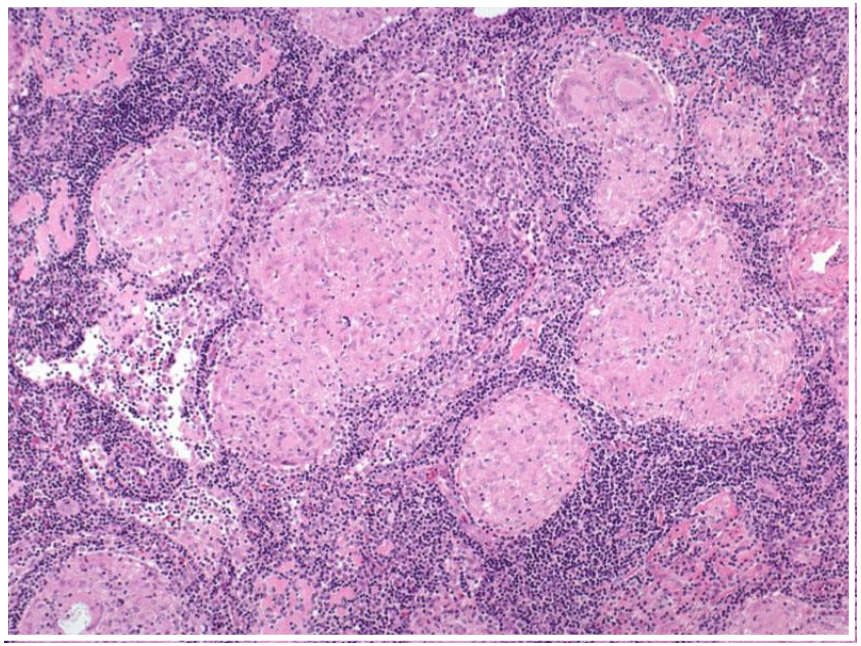
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

Struktur eines Granuloms

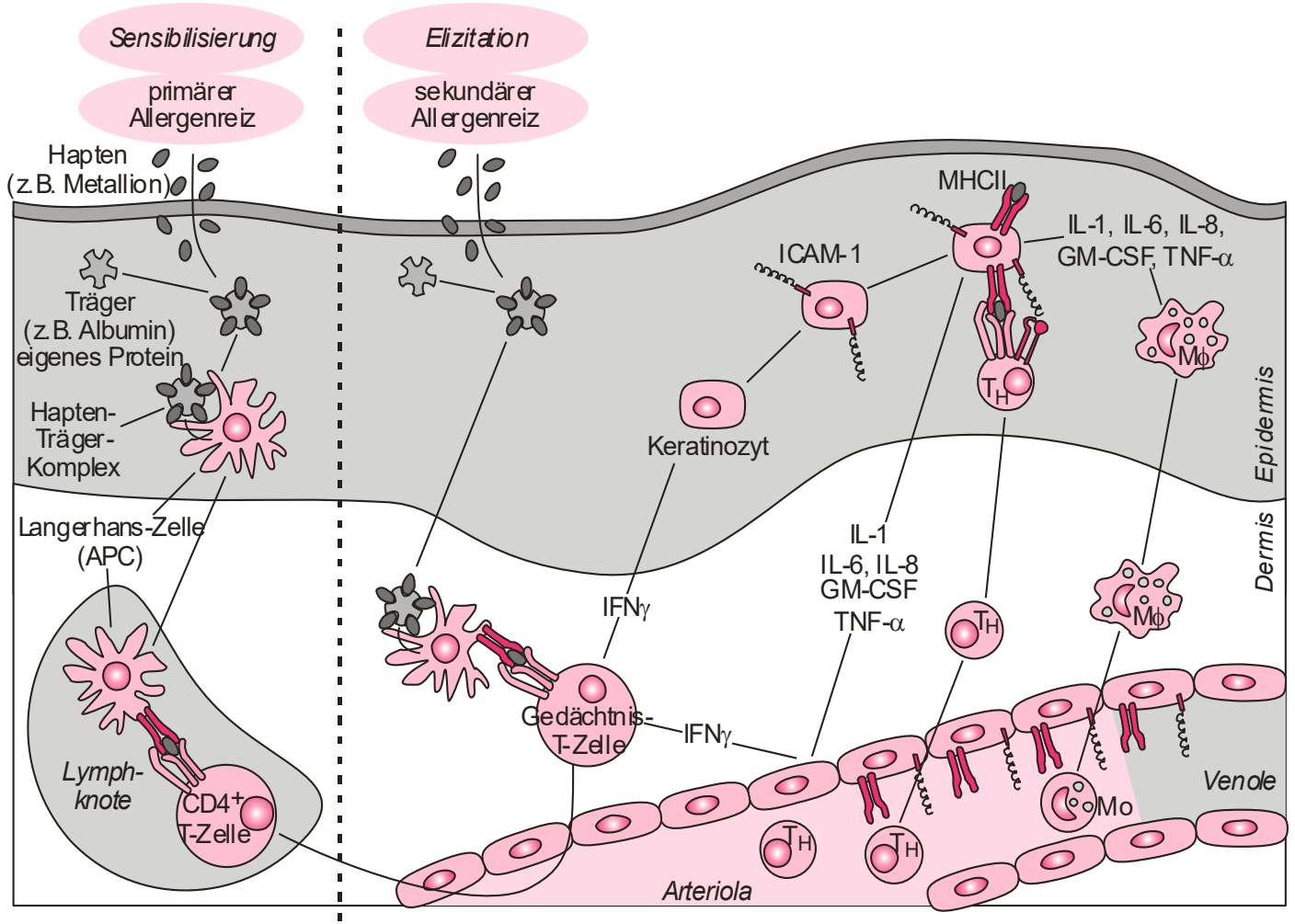


Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose



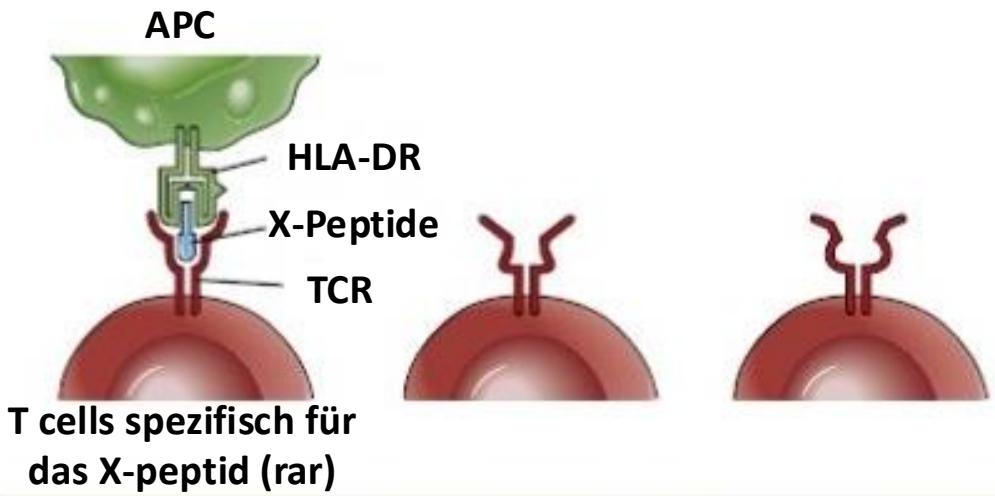


Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion



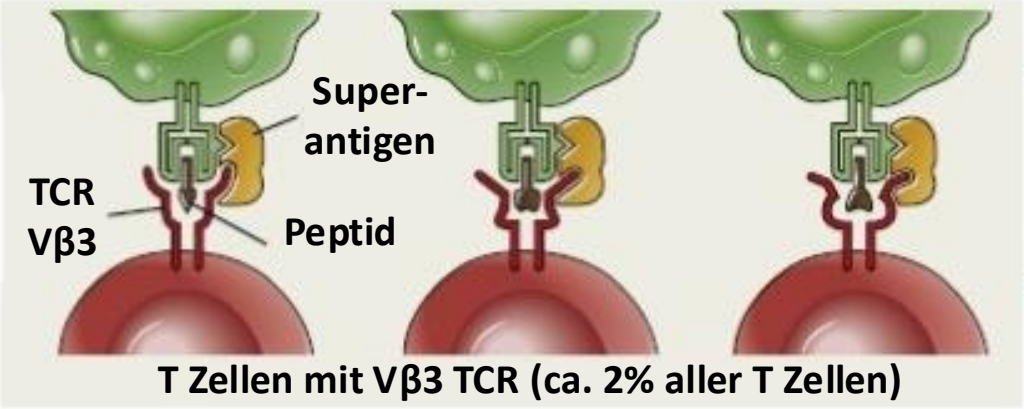
Superantigene

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 Vβ3 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-spezigifischen Weg aktivieren** können (evtl. bis zu 20% aller T Zellen gleichzeitig[15.]). Diese Zellen produzieren inflammatorische Zytokine in großen Mengen die zu einem Kreislaufschock führen. (Toxic shock syndrome[16.])