# Grundlagen der Immunologie

19. Vorlesung:Suppression der Immunantwort

Zoltán Kellermayer

# Wichtige Schritte der Immunantwort

Erkennung

Aktivierung

Differenzierung

Effektor Funktion

Gedächtnis

**Suppression** 

## Hauptfaktoren der suppression

- 1. Antigen als Hauptregulator
- 2. Notwendigkeit der Co-stimulation
- 3. Regulatorische T-Zellen
- 4. Regulation der humoralen Immunantwort Regulatorische B-Zellen Suppression durch Antikörperfeedback Anti-idiotyp Antikörper

# 1. Antigen als Hauptregulator

Aktiviert T- und B-Zellen

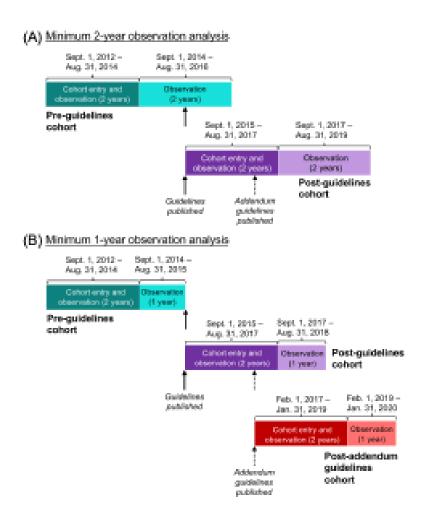
Antigen Art, Dosis (Zeitpunkt, Menge) und Lokalisierung beeinflussen die Immunantwort

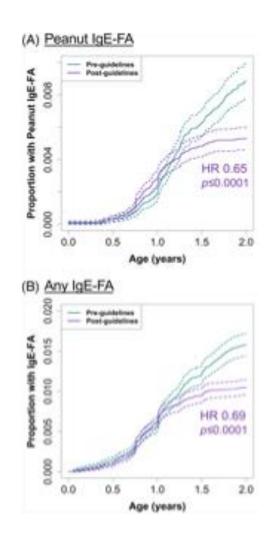
 $T_H 1 \text{ vs } T_H 2$ 

Elimination/Entfernung des Antigens stoppt weitere Aktivierung

## 1. Antigen als Hauptregulator: Zeitpunkt

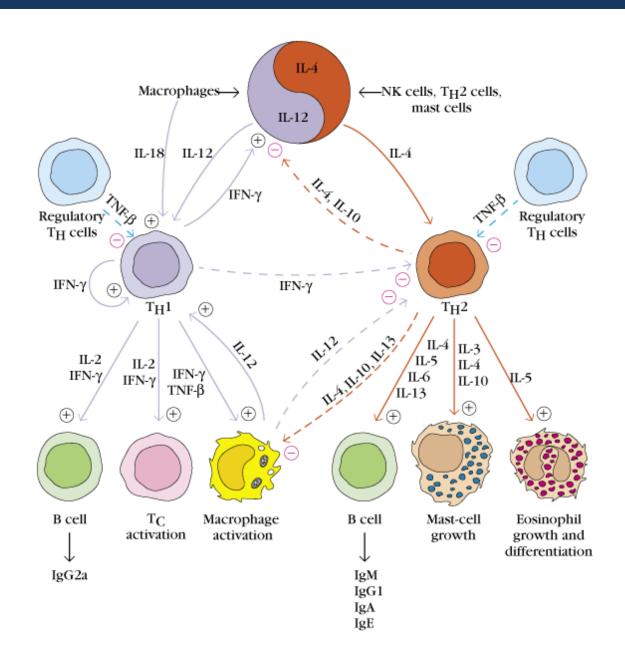
Erdnussallergie: wann sollte Erdnuss als Antigen eingeführt werden?





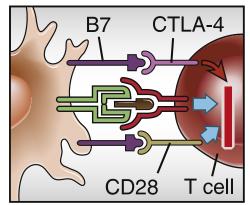
Die frühere Einführung von Erdnüssen führte zu einer geringeren Häufigkeit von Erdnussallergien

# 1. Antigen als Hauptregulator: T<sub>H</sub>1 vs T<sub>H</sub>2



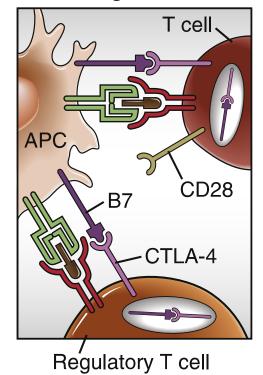
# 2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

A Cell intrinsic inhibitory signaling



Signal block⇒ inhibition of T cell activation

B Blocking and removing B7 on APC



Reduced B7
costimulation ⇒
inhibition of T cell
activation

CD28: konstitutiv auf T-Zellen exprimiert CTLA-4: nach aktivierung exprimiert höhere Affinität gegenüber B7

# 2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

T cell

Antigen-presenting cell

Antigenpräsentierende

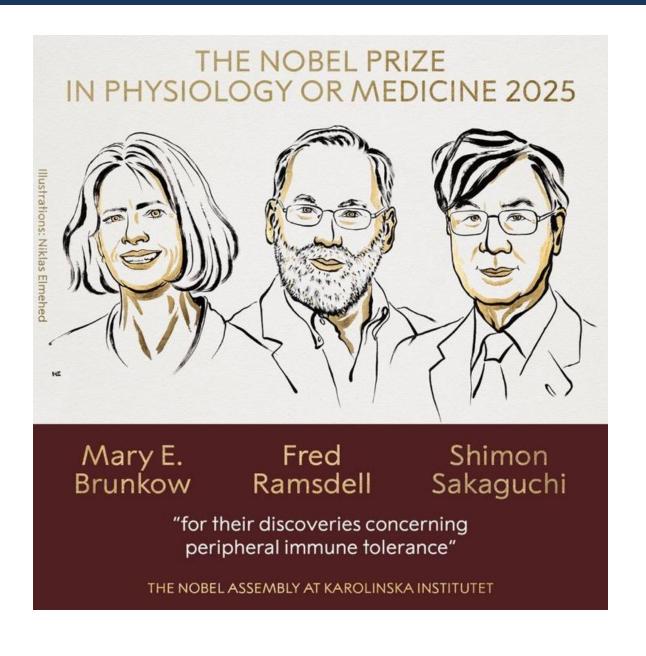
Zelle

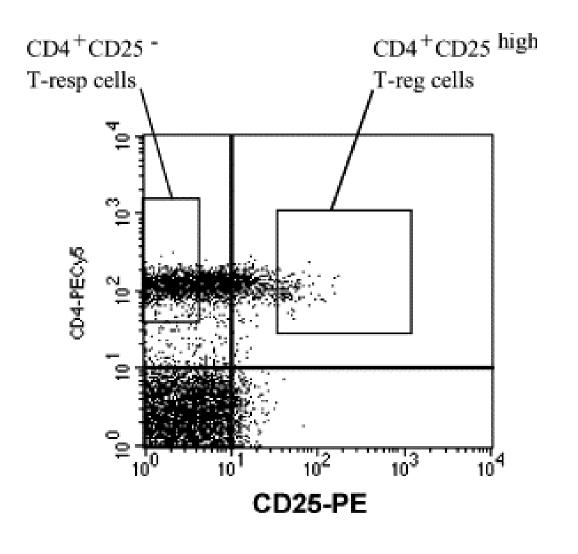
PDL1 or PDL2 PDL1 or PDL2 CD80 or CD86 CD28 CD80 or CD86 CTLA4 -B7RP1 ICOS -B7-H3 B7-H4 HVEM ( Peptide - Signal 1 MHC class I or II LAG3 -CD137L OX40 -CD27 -- CD40 CD40L GAL9 TIM3 A2aR -(TGFB, IL-1,

T-Zelle

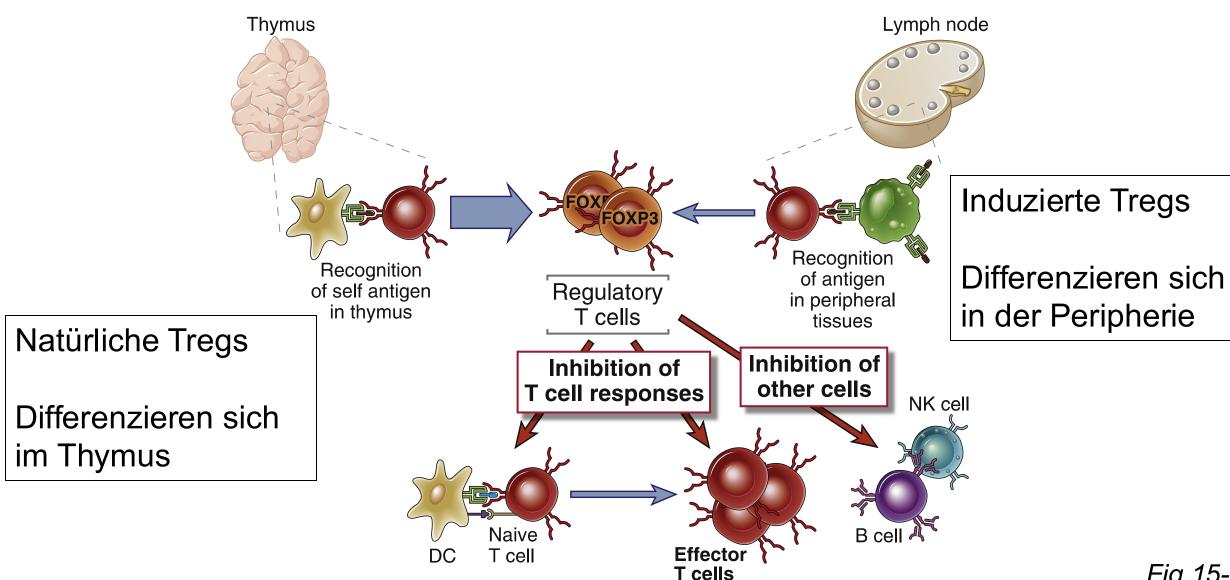
Nature Reviews | Cancer

## 3. Regulatorische T-Zellen: Phänotyp

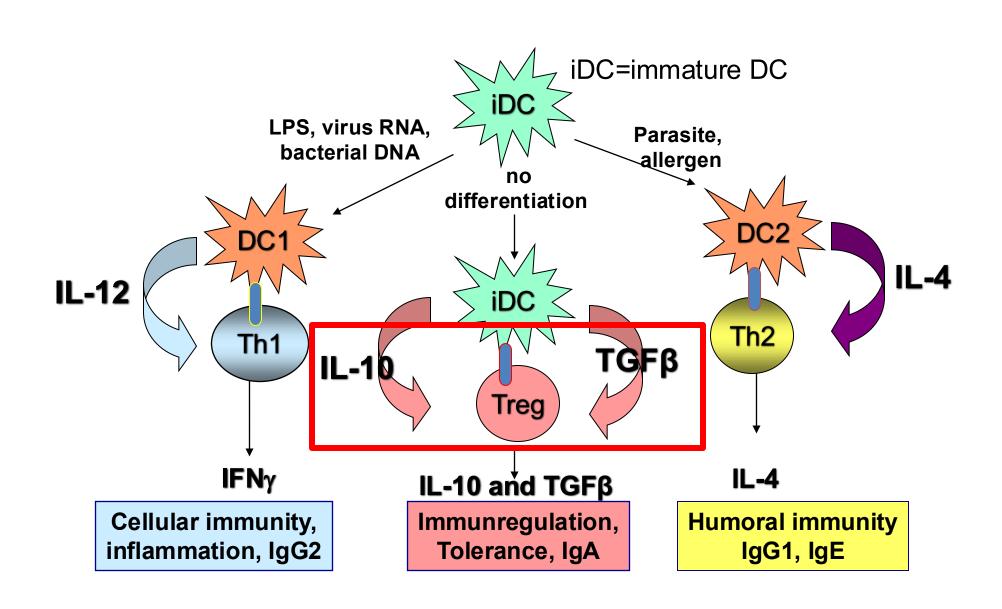




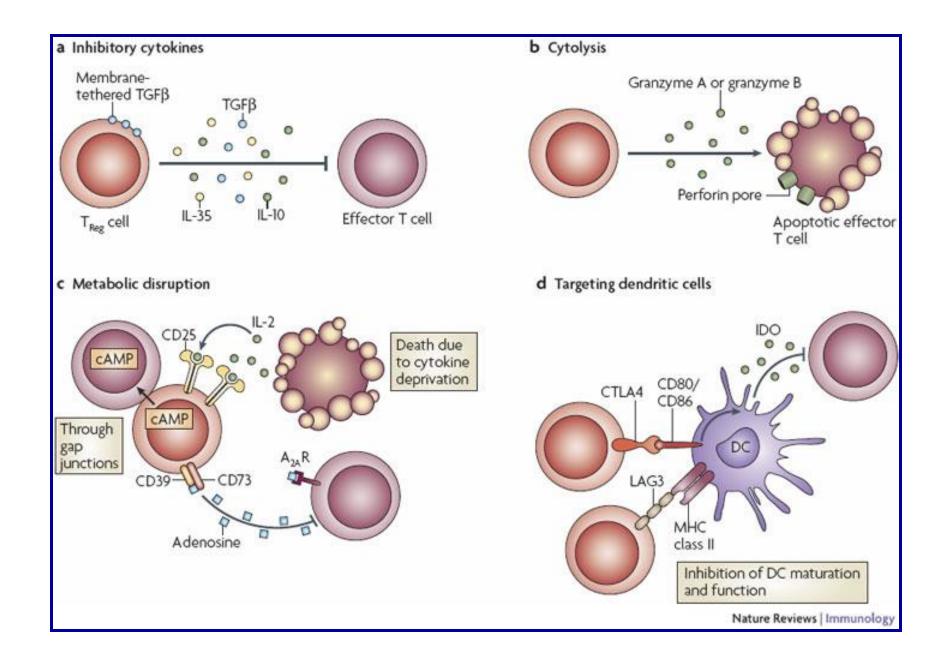
## 3. Regulatorische T-Zellen: Funktionen



# 3. Induzierte Regulatorische T-Zellen



# 3. Regulatorische T-Zellen: Mechanismen



## 3. Hemmende Zytokine

### TGF $\beta$ (Transforming Growth Factor $\beta$ )

Hemmt die klassische (M1) Makrophagenaktivierung

Unterdrückt Neutrophile

Fördert die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (aber unter bestimmten Umständen auch T<sub>H</sub>17!)

Induziert den IgA-Isotypwechsel

Fördert die local Gewebereparatur

#### **IL-10**

Hemmt die IL-12-Produktion durch dendritische Zellen und Makrophagen

Hemmt die Expression von co-stimulatorischen Molekülen auf dendritischen Zellen und Makrophagen

Hemmt die Expression von Klasse-II-MHC Molekülen auf dendritischen Zellen und Makrophagen

## 3. Regulatorische T-Zellen

Phänotyp: CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>

FoxP3 Mutation: IPEX Syndrom (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

Ursprung: Thymus (natürlich) oder Peripherie (induziert)

Suppressionsmechanismen:

Zytokinsekretion: IL-10, TGFβ

IL-10-/- Mäuse: Colitis

Block der Co-Stimulation durch CTLA-4

IL-2 "Verbrauch" durch IL-2Rα (CD25, hoch-affiner IL-2R)

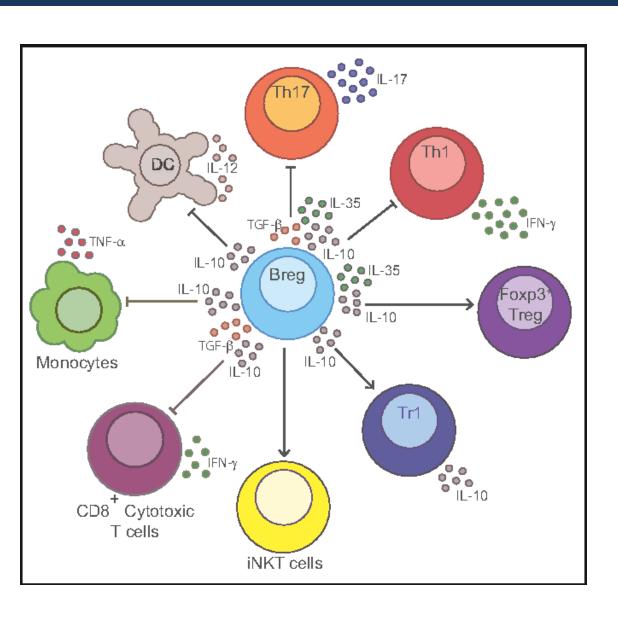
# 4. B-Zell Suppression

Regulatorische B-Zellen (B<sub>reg</sub>)

Suppression durch Antikörperfeedback

Anti-Idiotyp Antikörper

# 4. Regulatorische B-Zellen



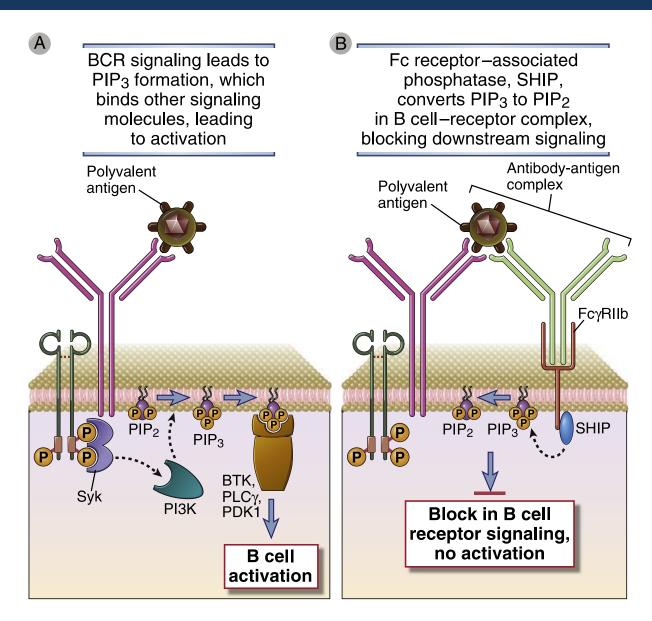
B<sub>req</sub> Zellen produzieren **IL-10**, IL-35, und TGF-β

Verhindern die Vermehrung pathogener T-Zellen und anderer pro-entzündlicher Lymphozyten

Fördern T<sub>req</sub> Zellen

Noch kein definitives Phänotyp identifiziert

# 4. Suppression durch Antikörperfeedback

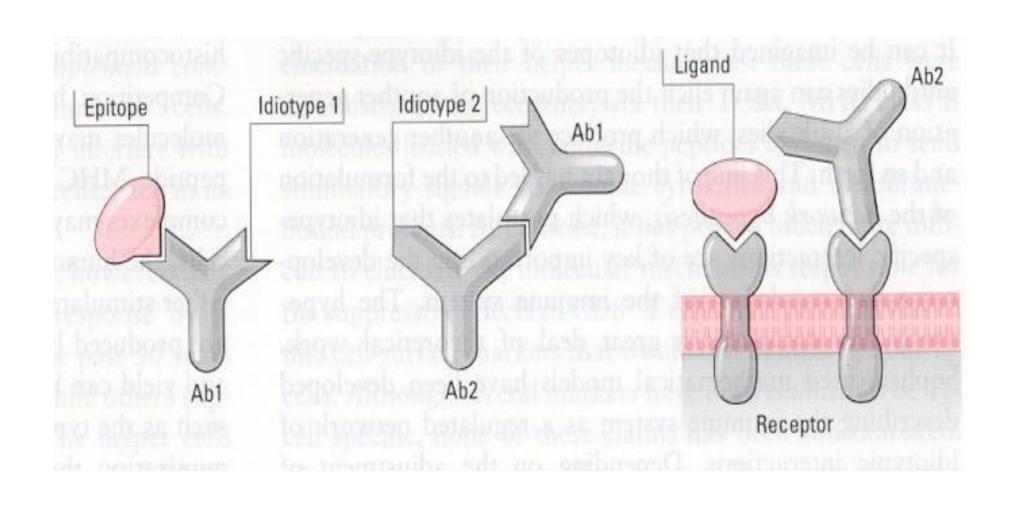


FcyRIIb: inhibitorischer FcR (enthält ITIM!)

Gleichzeitige Bindung von Antigen und IgG führt zur Hemmung der B-Zellen

# 5. Anti-idiotyp Antikörper

Netzwerk Hypothese (Niels Jerne): Suppression durch Antikörper



# 5. Anti-idiotyp Antikörper

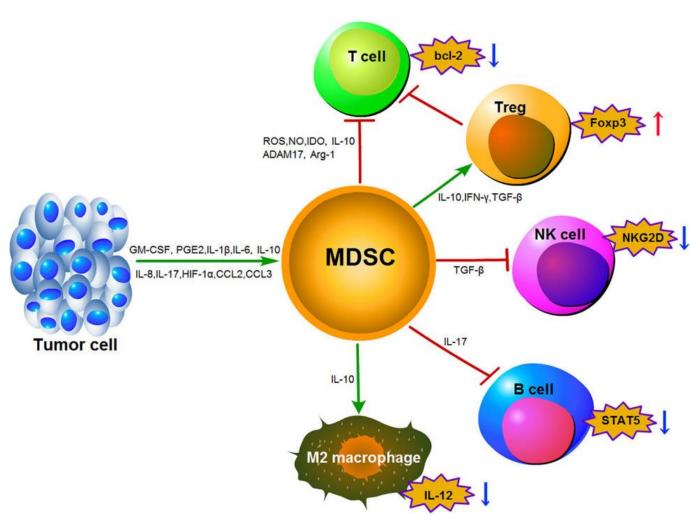
### **Funktion:**

Suppression von B- und T-Zellen

Bildung des funktionellen Gedächtnis

Biologisches mimicry (insulin – anti-insulin – anti-insulin)

## +1a: Pathologische Suppression: Myeloid Derived Suppressor Cells

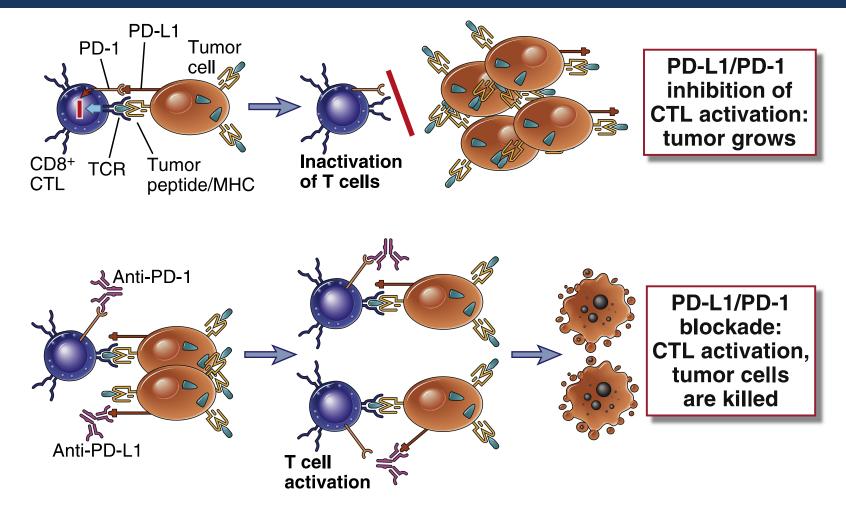


Das Tumormikroumgebung induziert die Differenzierung von MDSCs aus verschiedenen myeloiden Zellen (Neutrophilen, Monozyten, Dendritische Zellen)

MDSCs unterdrücken die antitumorale Immunantwort und fördern das Tumorwachstum

Yin K et al 2020, Front. Oncol. 10:610104, doi: 10.3389/fonc.2020.610104

### +1b: Pathologische Suppression: Tumoren hemmen T-Zellen über immunologische Checkpoints



Tumoren exprimieren hemmende Moleküle, die zur Blockade der Aktivierung von T-Zellen führen (siehe Folie #7)

Die gezielte Hemmung dieser Inhibitoren ist ein vielversprechender Bereich Der Tumorimmuntherapie (Nobelpreis für Physiologie oder Medizin, 2018, James P Allison und Tasuku Honjo)

# Grundlagen der Immunologie

20. Regionale Immunität Immunitätskomponenten der Mundhöhle.

Zoltan Kellermayer

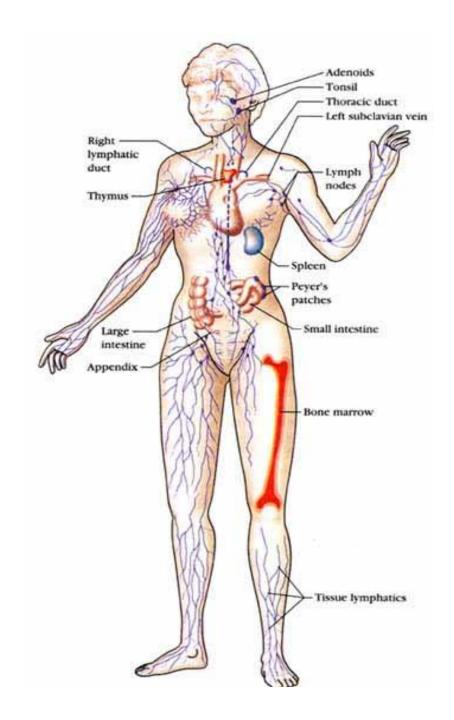
### Regionales Immunsystem

Die Ansammlung von *Immunzellen* und *Molekülen* mit speziellen Funktionen an einer bestimmten anatomischen Stelle

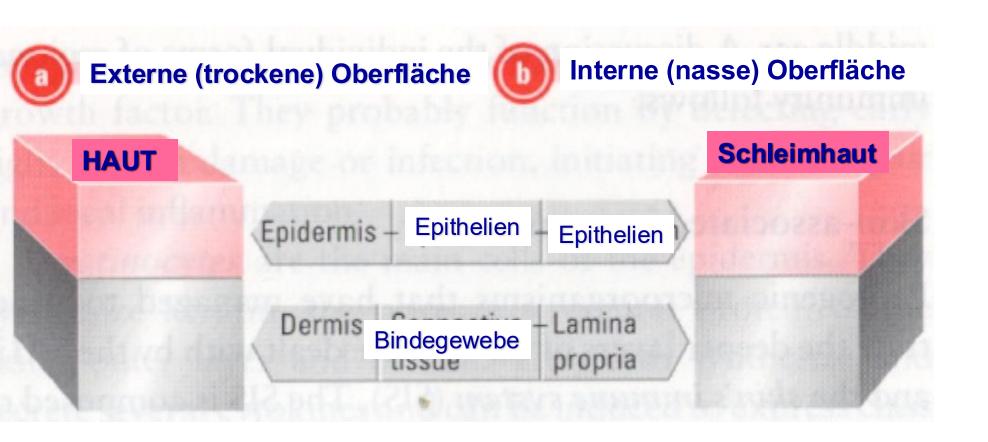
Gastrointestinaltrakt

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Cutaneous immune system SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue



## Zwei Typen der Körperoberfläche



Physische Barrier

Immunzellen

Drainierenden sekundäre Lymphgewebe...

## Schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)

Mukosa (Schleimhaut)-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)

GALT: Mukosa des Darmtraktes (gastrointestinaler Trakt)

NALT: Nasal-associated lymphoid tissue

BALT: Mukosa in den Bronchien (respiratorischer Trakt) -

**UALT:** urogenitaler Trakt

### Darm

Große Oberfläche: 200 m<sup>2</sup>

~5x10<sup>10</sup> Lymphozyten (Blut: 10<sup>10</sup>)

Reisige Menge an Mikroben: 10<sup>14</sup>

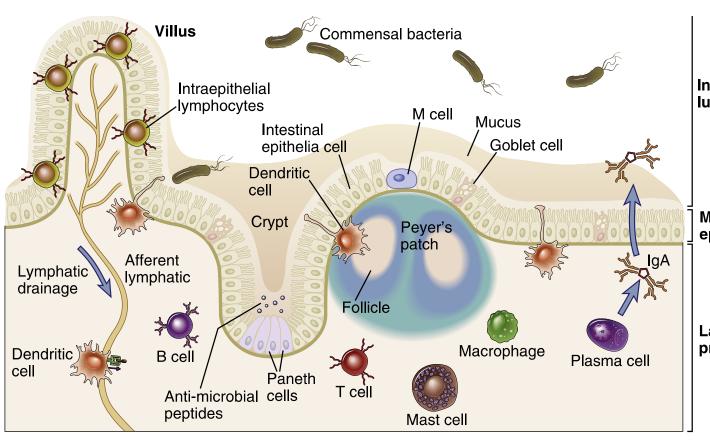
Riesige Menge von harmlosen (und wichtigen!) Fremdmaterialien: Nahrung und Mikroben

Kleine Menge an Erregern

Das Immunsystem muss die wenigen gefährlichen Krankheitserreger in der großen Menge harmloser Antigene finden

Empfindliches Gleichgewicht zwischen Toleranz und Abwehr

### Intestinale Lymphgewebe



**Spezielle Strukturen** 

Intestinal Iumen M-Zellen Migrierende APCs

Peyersche plaques

**IgA** 

Mucosal epithelium

Lamina propria Effektor Zellen: T Zellen, innate

lymphoide Zellen (ILCs), NK

Zellen, MAIT Zellen,

Makrofagen, Granulozyten,

Mast Zellen

## Lymphgewebe im Gastrointestinal Trakt

### **Organisiertes MALT (O-MALT)**

Antigen Erkennung, Aktivierung der Immunantwort

"Programmiertes" Lymphgewebe: entwickeln sich in utero

Peyerscher Plaque, Mandeln

"Induktives" Gewebe: entwickeln sich nach der Geburt, abhängig von Antigen Menge

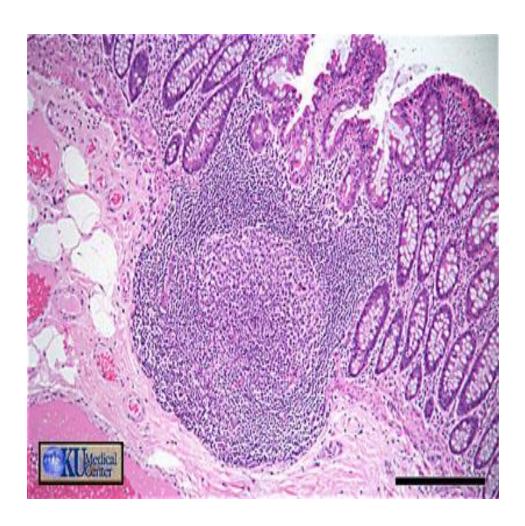
Cryptopatch - isolated lymphoid follicle spectrum

### **Diffuses MALT (D-MALT)**

"Effektor Gewebe"

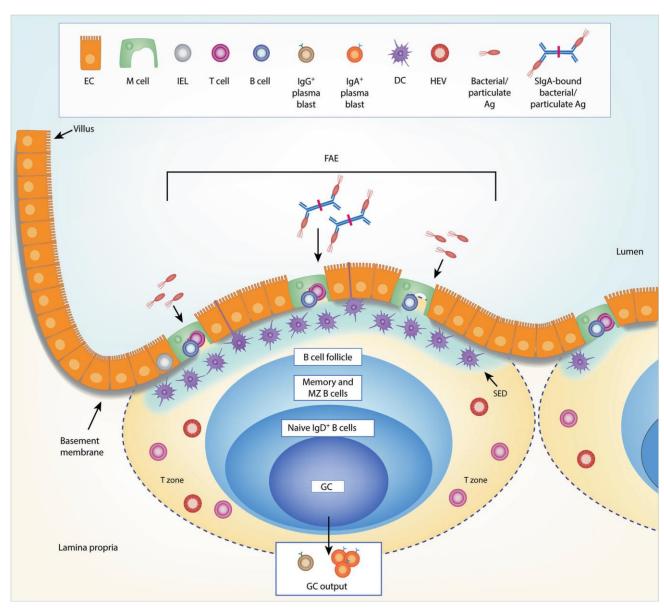
Gedächtnislymphozyten, Plasmazellen

## Programmiertes Lymphgewebe: Peyersche Plaques



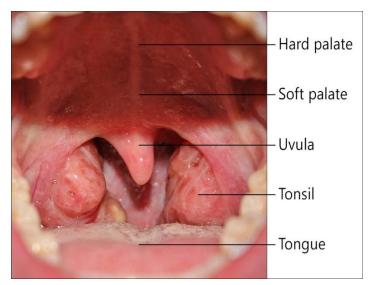
SED: Subepithelial dome

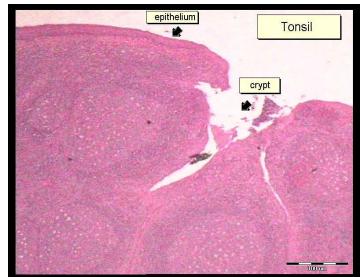
FAE: Follicle associated epithelium



UM Mörbe et al 2021. Mucosal Immunology 14:793-802

## Programmiertes Lymphgewebe: Mandeln





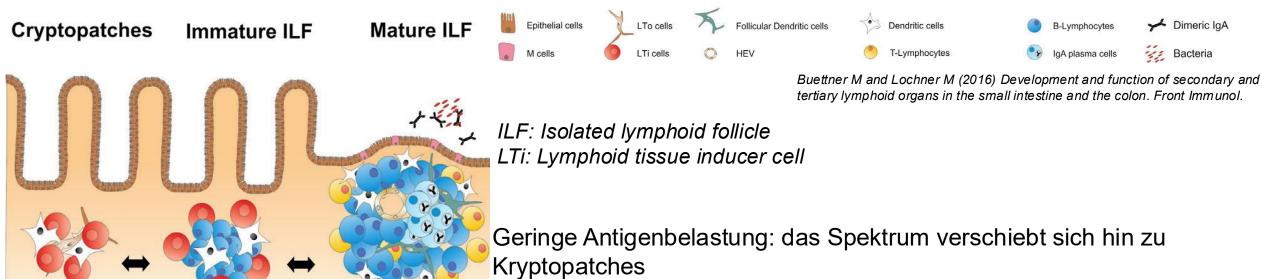




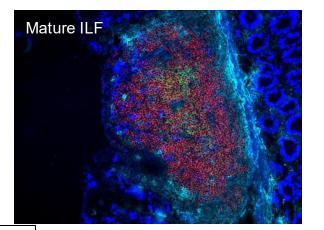


**Entzündete Tonsille** 

### SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues): induzierbar und dynamische Bestandteile des MALT



Immature ILF Immature ILF Cryptopatch



Dimeric IgA

Bacteria Bacteria

LTi+T cells/B cells/FDCs/GC reaction

Hohe Antigenbelastung: das Spektrum verschiebt sich hin zu ILFs

## Angeborene Immunität des intestinalen Immunsystems: Epithelzellen

## Epithelzellen/Enterozyten

Becherzellen: Mukus Sekretion

mukus: innere (dichte) und äußere (weniger dichte) Schicht

Antigen "sampling..."

Paneth Zellen: anti-mikrobielles Peptid (AMP) Sekretion (defensins, REGIII)

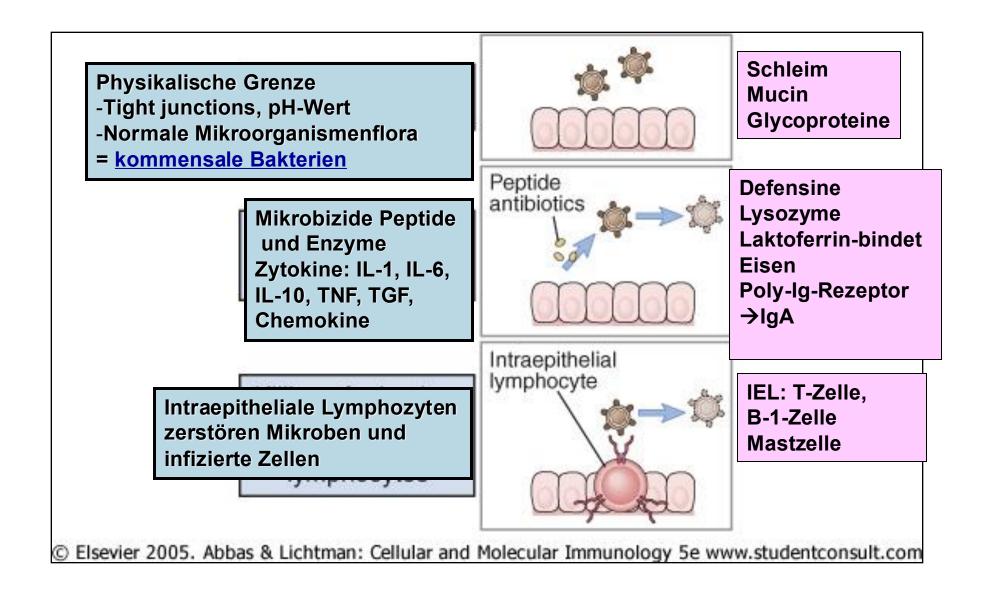
M-Zellen: Antigenen transportieren

...alle sind abgeleitet von Intestinal (epithelial) Stammzellen (ISC)

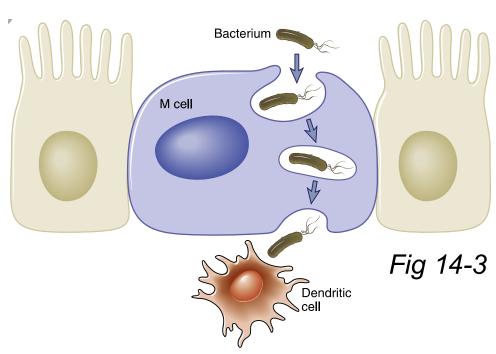
Epithelzellen exprimieren PRRs (TLRs, NLRs)

Können entweder Entzündung oder Toleranz auslösen

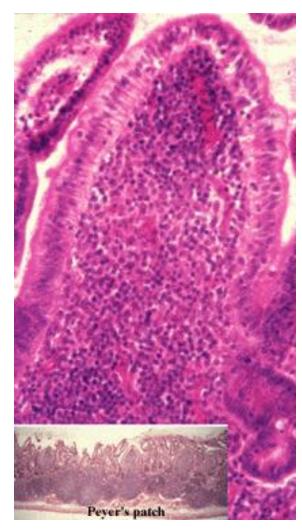
### Rolle der epithelialen Barrieren: Prävention der mikrobiellen Kolonisation

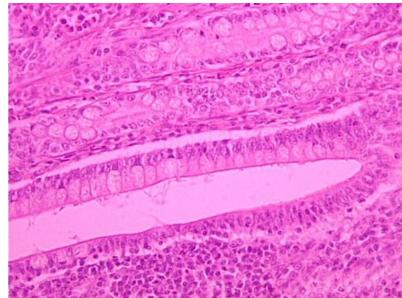


## M-Zellen transportieren Antigenen aus dem Lumen zur APCs



Abbas, Lichtmann and Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 8<sup>th</sup> edition. Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc





M cell region

(Keine Antigenpräsentation!)

## Innate Immunität des intestinalen Immunsystems

### Dendritische Zellen, Makrophagen

Antigenpräsentation in mLNs

Fördern die Toleranz (IL-10, TGFβ)

DCs: exprimieren retinal dehydrogenase → sezernieren Retinsäure → induziert Homing in die Schleimhäute

### Innate lymphoide Zellen

Lymphoide Zellen (Ursprung), aber sie exprimieren keine Antigenrezeptoren

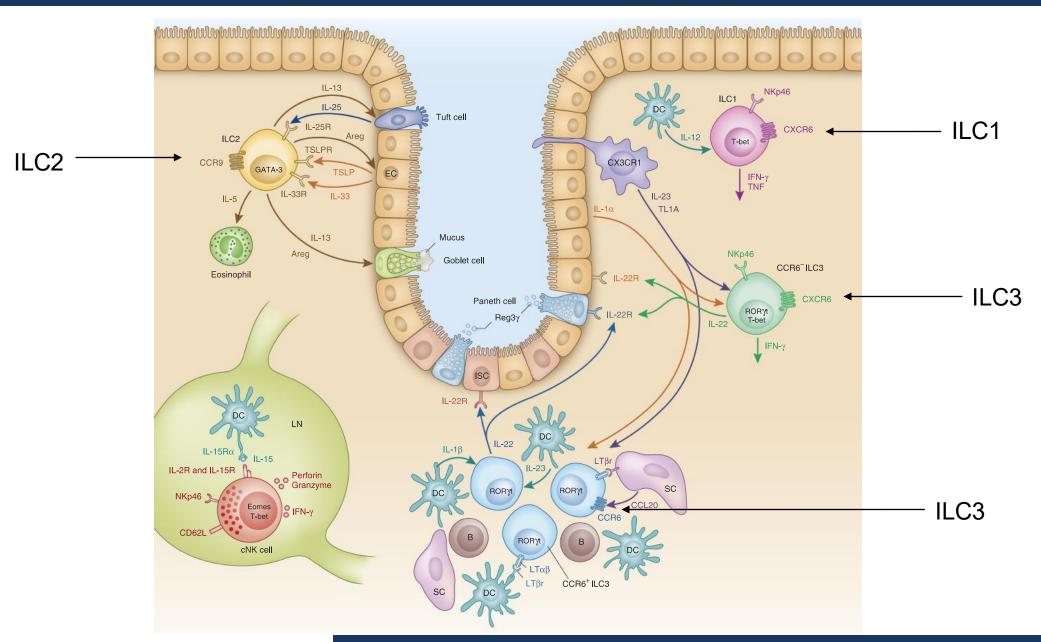
Sezernieren Zytokinen

ILC1: NKs + non-cytotoxic ILC1s

ILC2: Immunantwort gegenüber Helminthen, Allergie (IL-5, IL-13)

ILC3: Schleimhaut Heilung (IL-22), Entzündung (IL-17a) (+ LTi cells)

## Innate lymphoide Zellen (ILCs)



### Charakteristika der durch MALT generierten humoralen Immunantwort

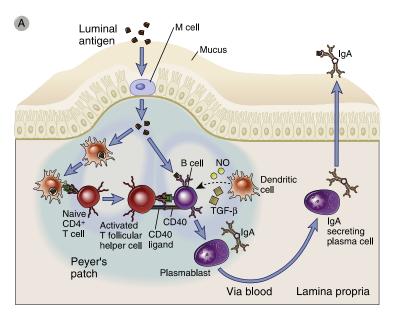
**IgA** 

~2g IgA sezerniert täglich

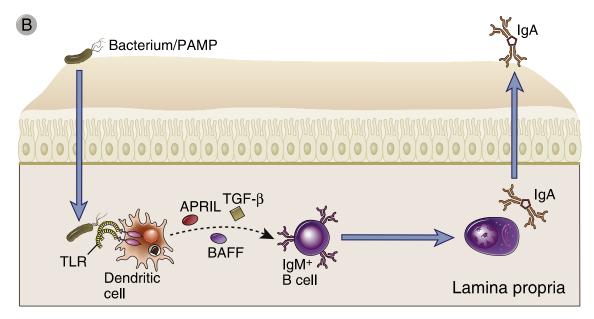
TGFβ (produziert von Epithelzellen, DCs, Tregs) induziert IgA Isotypwechsel

Neutralisation: verhindert Translokation durch die Epithelschicht

Dimer



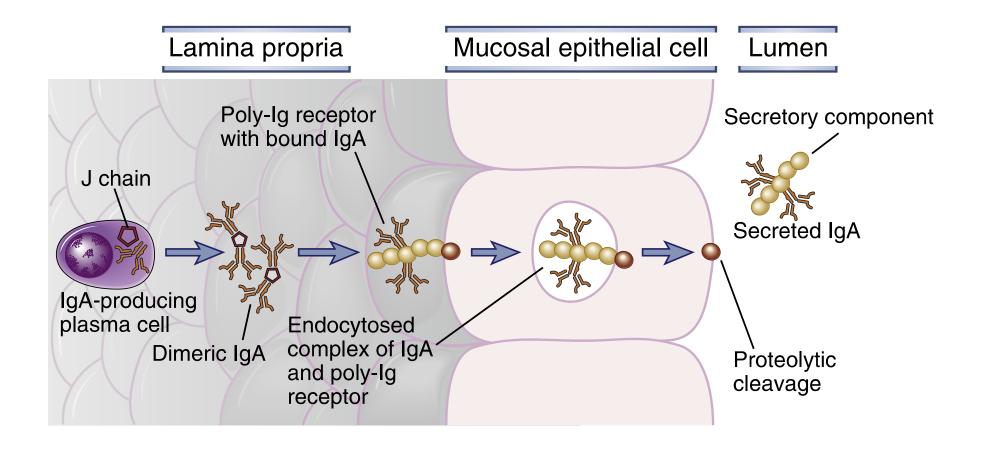
T-dependent IgA production



T-independent IgA production

Fig 14-7

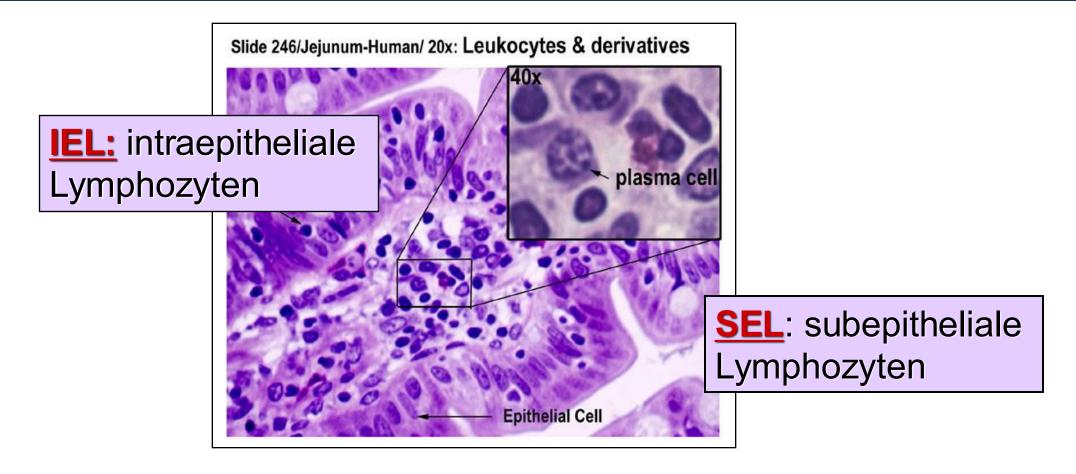
## IgA ist durch Epithelzellen auf die Mukosaoberfläche transportiert



### Charakteristika der durch MALT generierten humoralen Immunantwort

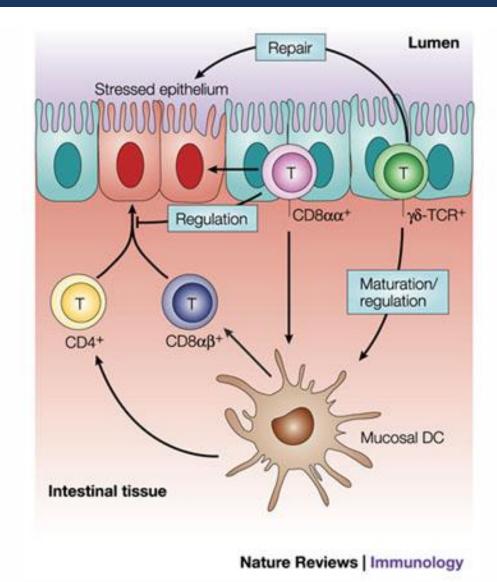
- Bildung von IgA-Antikörpern: IgA1 im Serum, IgA2 in den Sekreten
- IgA1 wird durch Asialoglycoprotein-Rezeptoren der Hepatozyten in die Galle sezerniert – Immunabwehr des oberen Gastrointestinaltraktes
- IgA2 → pFcR-Bindung
- Opsonisierung → FcR von Granulozyten, Makrophagen → Phagozytose
- Komplementaktivierung → Bakteriolyse

## Intestinale Lympozyten



Darmzotten: – Lamina propria Lymphozyten LPL: CD4+ αβT-Zellen, CD25+ aktivierte und regulatorische T-Zellen B-Zellen – IgA-sezernierenden Plasmazellen, myeloide dendritische Zellen, Mastzellen

## Intraepitheliale Lymphozyten (IEL)



sind CD8+  $\gamma\delta$ -T-Zellen mit einer dendritischen Morphologie  $\rightarrow$  sind zytotoxische Effektorzellen

## Homing zu mukosalen Lymphgewebe

	Endothelium	Leukozyt
Adhesion molecule	MAdCAM-1	α4β7
Chemokine	CCL25	CCR9
	CCL28	CCR10

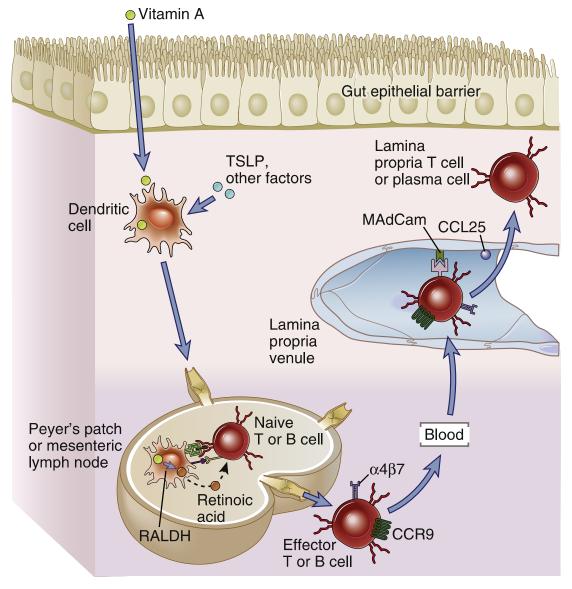
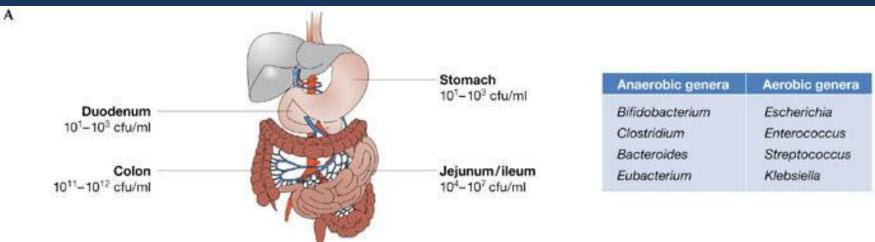
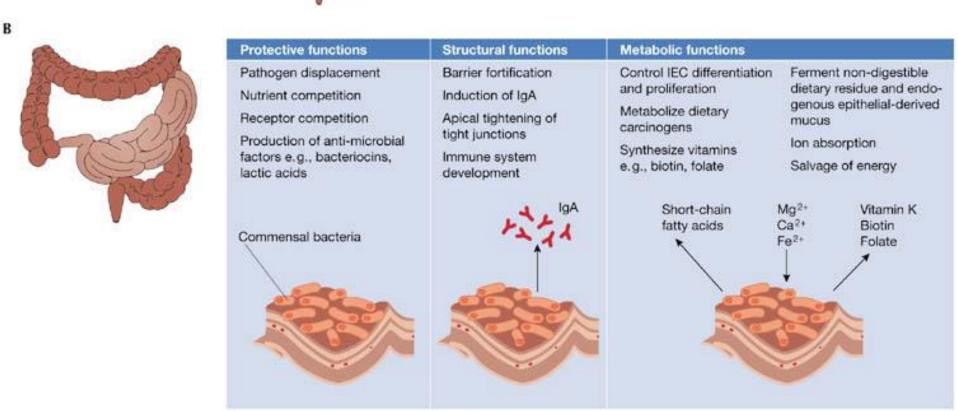


Fig 14-5

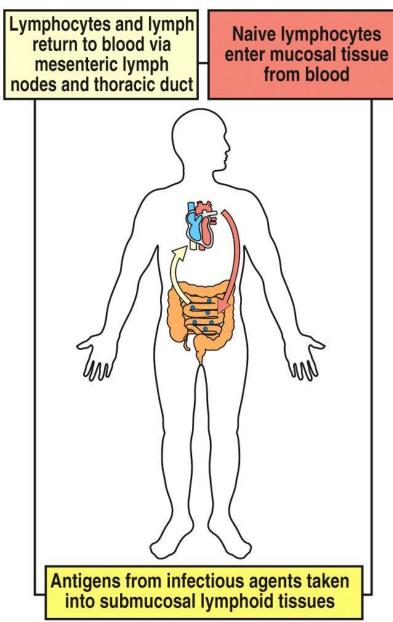
## Normale Mikroorganismenflora = kommensale Bakterien





### Afferente Immunreaktion ist <u>lokal</u>

## Effektor Immunantwort ist systemisch



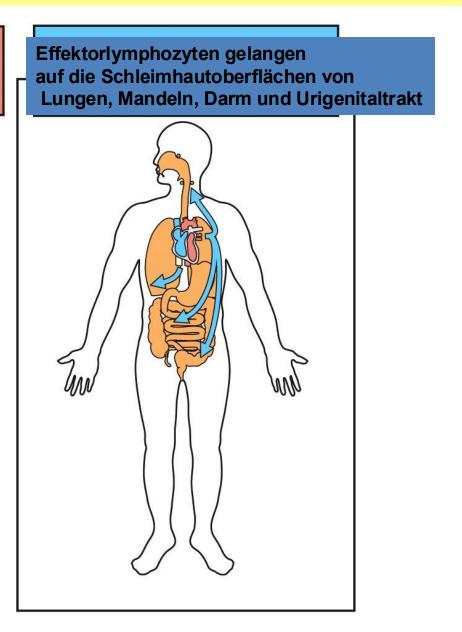


Figure 10-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

### Mundhöhle

Induktionsstelle und Effektororgan der Immunität

Systemische und lokale Immunität (sublinguale Impstoffe!)

Teil des Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT), mit spezialisierten Komponenten

Mehrschichtiges Plattenepithel + "harte" Gewebe (Zähne)

Kauen verursacht anhaltende Schäden

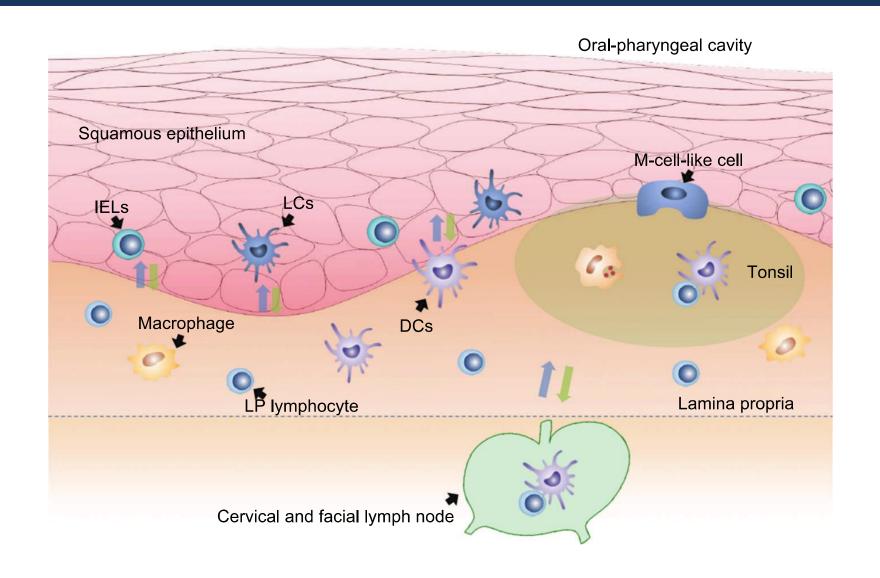
Dicke und dichte physische Barriere

Permeabel: periodontal Epithelium

Konstante **Antigen Exposition**: ~100 millionen Bacterien/ml Speichel (~700 Spezies) ~500kg Nahrung jährlich

Angeborene und adaptive Komponenten

## Immunität der Mundhöhle



DC: Dendritische Zelle LC: Langerhans Zelle LP: lamina propria IEL: intraepithelial lymphozyte

# Zelluläre Komponenten

### **Epithelzellen:**

```
Erste (physische + Chemische) Barriere
Exprimieren PRRs (TLRs, NLRs)
Können inflammatorische Zytokine produzieren (IL-1β, IL-6, GM-CSF)
Verschieden Typen und Dicke (beeinflusse Permeabilität!)
verhornt, dick (>50 Schichten, dorsale Zunge)
unverhornt, dick (~30 Schichten, buccale Mukosa)
```

Saumepithel

### **NK Zellen**

Langerhans Zellen, Dendritische Zellen, Makrophagen: Antigenpräsentierende Zellen Mastzellen

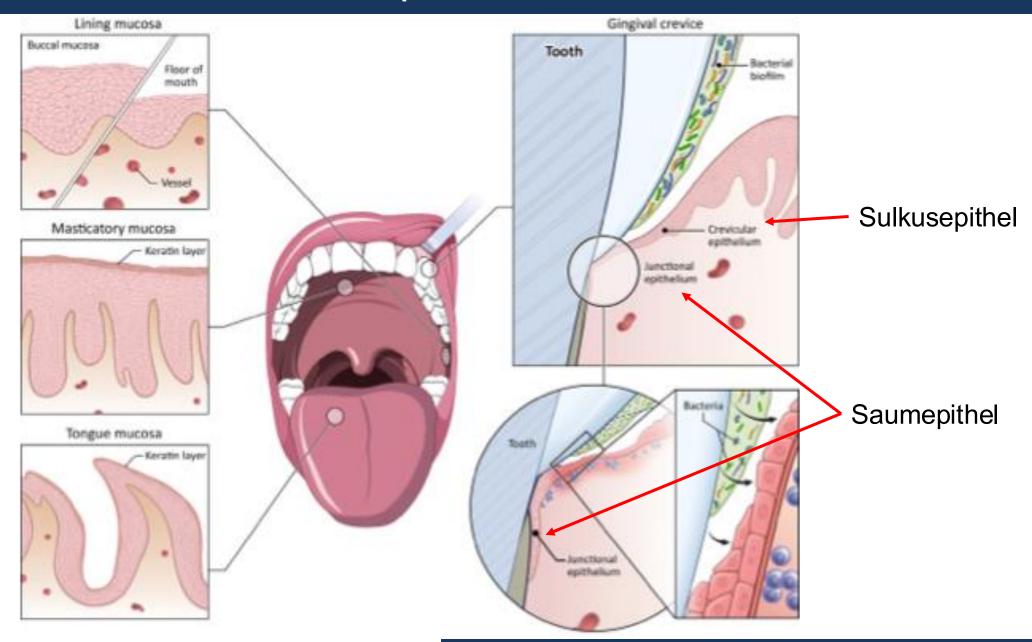
unverhornt, dünn (~10 Schichten), reich an Langerhanszellen (Mundboden)

**CD8αα+ intraepitheliale Lymphozyten** 

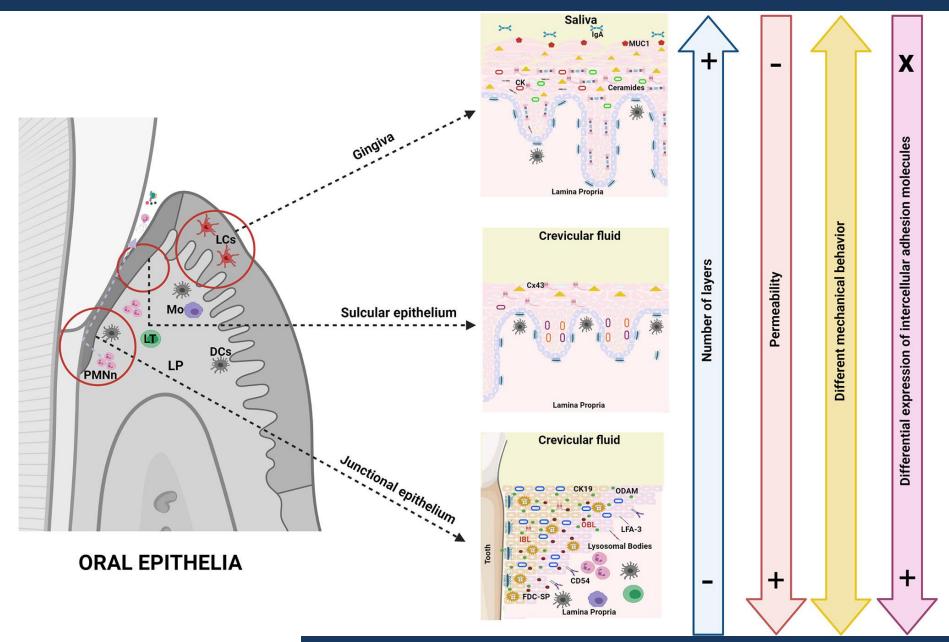
**T Zellen:** selten in gesunder Schleimhaut; T<sub>H</sub>17 wichtig in Krankheiten (Candida albicans)

B Zellen: meistens IgA+, einige IgG+

# Mündliche epitheliale Barrieren



# Mündliche epitheliale Barrieren



## Speichel

750-1000 ml/Tag

3 Paare großer (Parotide-, Submandibulare-, Sublinguale-) Drüsen + mehre kleinere Drüsen

Wichtig in:

physisch-chemischen Schutz der Zähne Immunität der oralen Mukosa mukosale Heilung

Enthält viele Proteine mit natürlichen und adaptiven immunologischen Eigenschaften

Niedrige Konzentration verschiedener Faktoren, aber synergistischer Effekt

Xerostomie: erhöhte Anfälligkeit für orale Candidiasis, verschlechterte Karies

## Speichel Antikörper

### **Typen**

IgA: normalerweise Dimere (von der Speicheldrüse),

IgG: niedrige Mengen (aus dem Serum oder lokalen Plasmazellen)

IgM und IgE: sehr niedrige Mengen

### IgA<sup>+</sup> B Zellen

Aktiviert im NALT (nasopharynx-assoziiertes Lymphgewebe, Tonsillae + Adenoiden, Waldeyer's Ring)

Migrieren zum Speicheldrüsenstroma (und Mukosa)

### **IgA**

Wird durch die Epithelzellen mithilfe des polymerischen Ig-Rezeptors transportiert + sekretorische Komponente

Konstitutive sekretion in den Speichel

# Speichel IgA Funktion

Neutralisierung

Agglutination

Oberflächenimmunisierung (surface immune exclusion)

Opsonisierung (FcαRI) – Antigenpräsentation, Degranulation, Zytokinproduktion

Katalysieren oxidativen burst

# Antimikrobielle Proteine im Speichel

#### **Defensine**

Stören Erregermembranen; antibakterielle, antimykotische und antivirale Aktivität

#### Lactoferrin

Eisenbindendes Protein; Neutralisiert Bakterien und Viren, Stört Bakterienmembran

#### Cathelicidine

zerstört Bakterienmembran, bindet LPS

### Lysozyme

Hydrolysiert Peptidoglycan, vor allem gegen Gram+ Bakterien effektiv

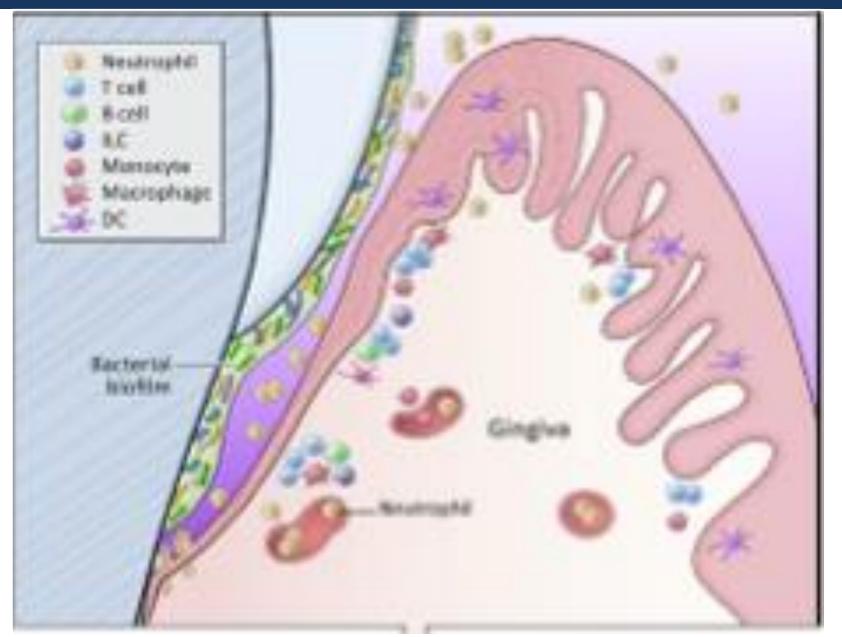
### α-Amylase

Spaltet die α-1,4-glycosydische Bindung; kann LPS binden, beeinflusst bakterielle Adhäsion

#### Mucine

Sekretorische und membrangebundene Form, fangen und agglutinieren Erreger

# Zahnfleichsulkusflüssigkeit (GCF)



# Zahnfleichsulkusflüssigkeit (GCF)

Exudat der Zahnfleischkapillaren

Akkumuliert sich um den Hals der Zähne

Normal ~1ml/Tag, erhöht sich deutlich in Periodontitis und Gingivitis

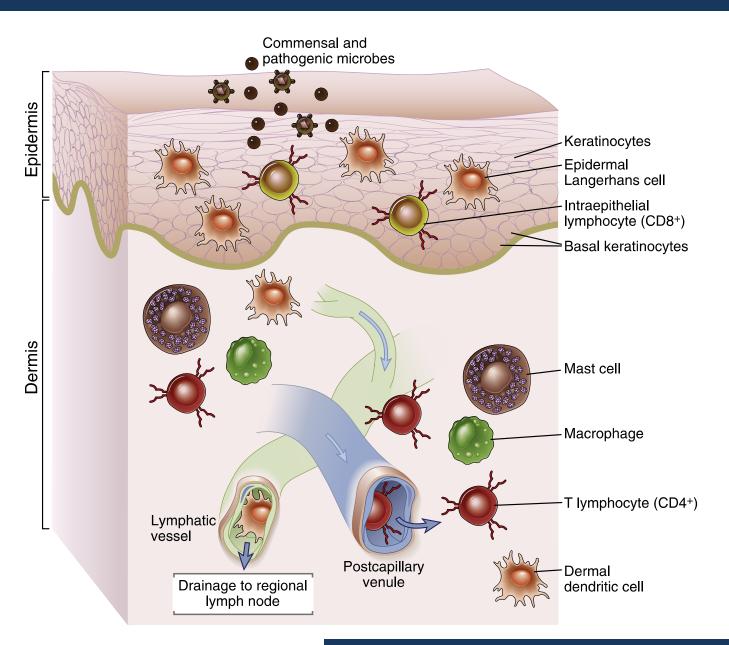
Inhalt:

humorale Komponenten: Antikörper (IgG), Zytokine, Verdauungsenzyme, antimikrobielle Proteine

zelluläre Komponenten: Leukozyten, Lymphozyten

Funktion: Reinigt den Spalt zwischen Zahn und Zahnfleischepithel

## Kutanes Immunsystem



2m<sup>2</sup>
~2x10<sup>10</sup> Lymphozyten
Physische Barriere

Sonnenbrand Mikroben Traumata

## Zellen des kutanen Immunsystems

### Keratinozyten

Physische Barrier

Zytokinen: TNF, IL-1, IL-6, IL-18, IL-25, IL-33 (inflammation); IL-10 (regulation)

Chemokinen: CCL27

Wachstumsfaktoren: PDGF, FGF, GM-CSF

Anti-mikrobielles Peptiden: defensins, cathelicidins

Aktivierung: durch PRRs (TLRs, NLRs)

#### **Dendritische Zellen**

Langerhans Zellen

Migrate to regional lymph nodes following phagocytosis of antigens

Present antigens to T cells, imprint skin-homing properties

#### T-Zellen

Intraepidermal: mainly CD8<sup>+</sup> or γδ T cells

Dermal: CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>17, T<sub>req</sub>), mostly memory T cells

## Homing zur Haut

	Endothelium	Leukozyt
Adhesion molecule	E-selectin	CLA
Chemokines	CCL17	CCR4
	CCL1	CCR8
	CCL27	CCR10

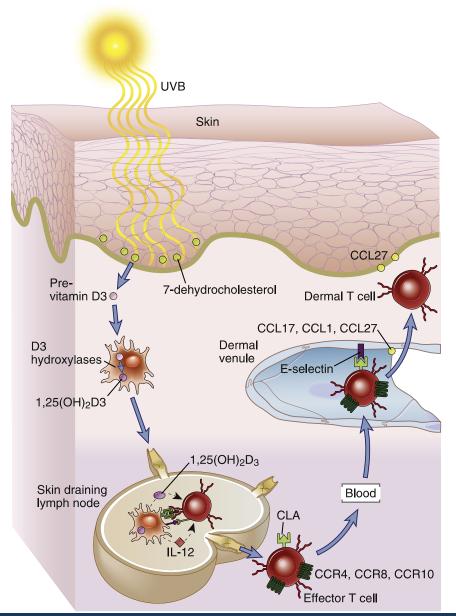


Fig 14-9

# Dichotomy of the immune systems

