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

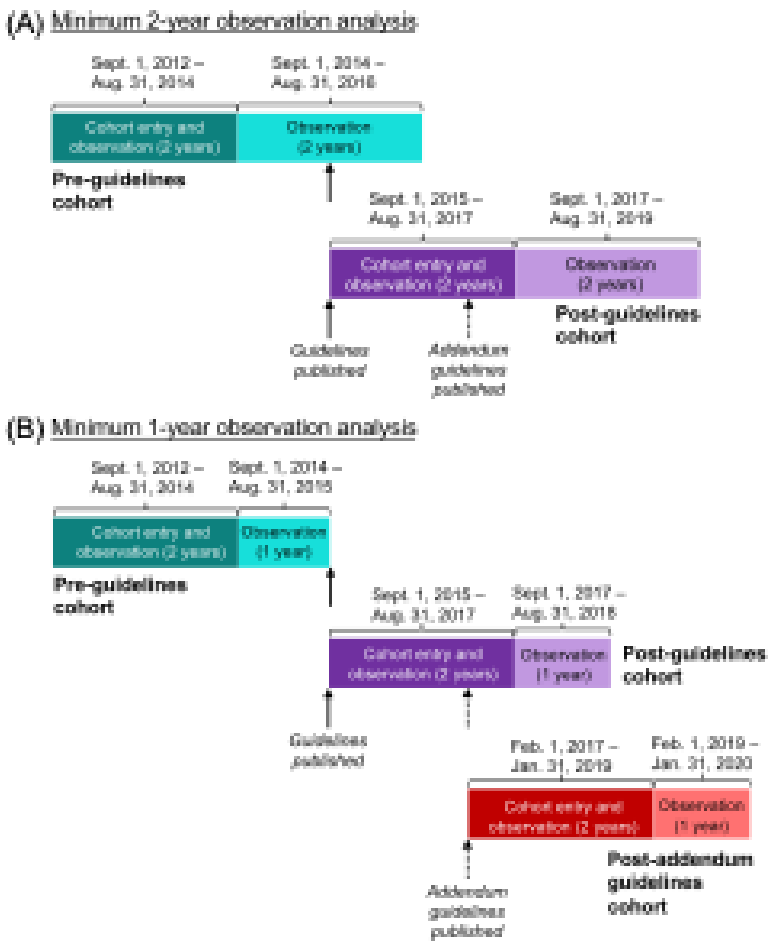
Antigen Art, Dosis (Zeitpunkt, Menge) und Lokalisierung beeinflussen die Immunantwort

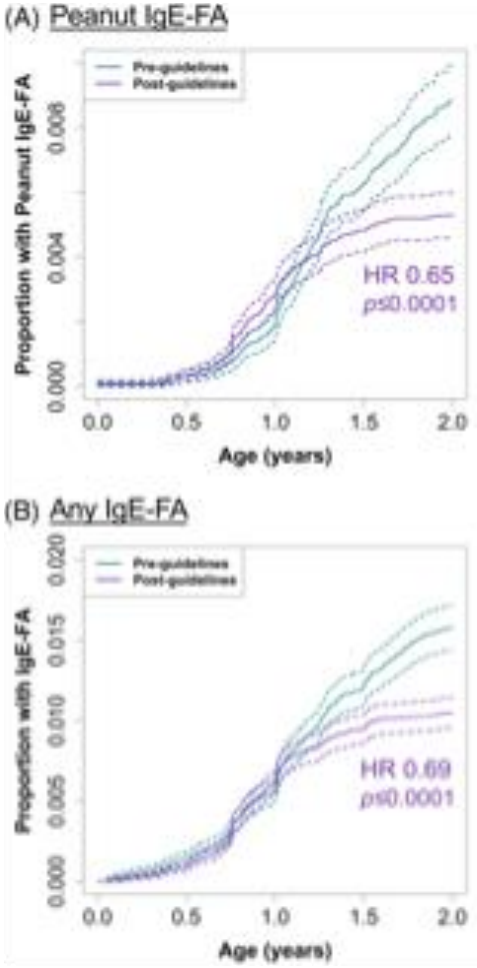
T_H1 vs T_H2

Elimination/Entfernung des Antigens stoppt weitere Aktivierung

1. Antigen als Hauptregulator: Zeitpunkt

Erdnussallergie: wann sollte Erdnuss als Antigen eingeführt werden?

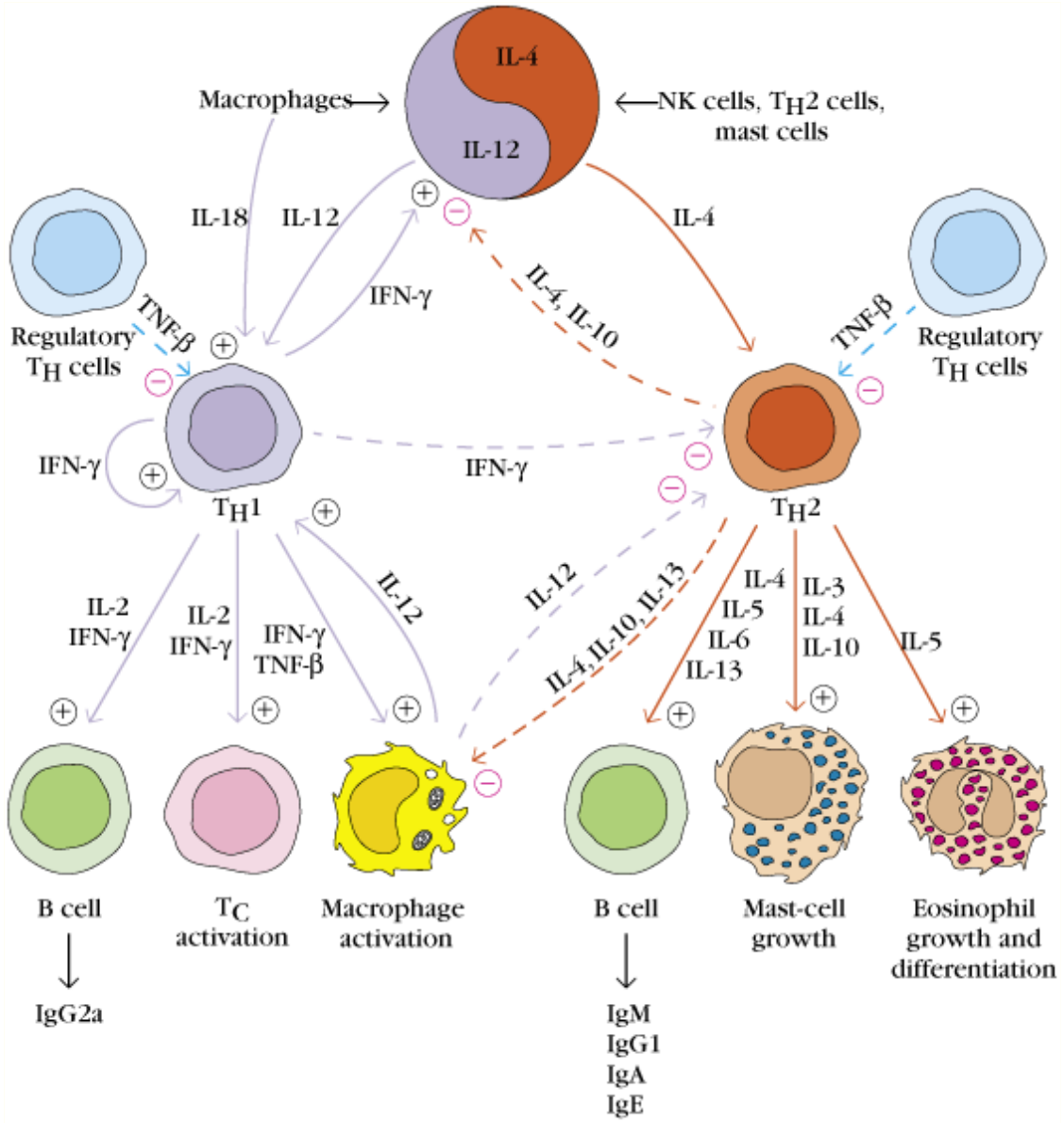




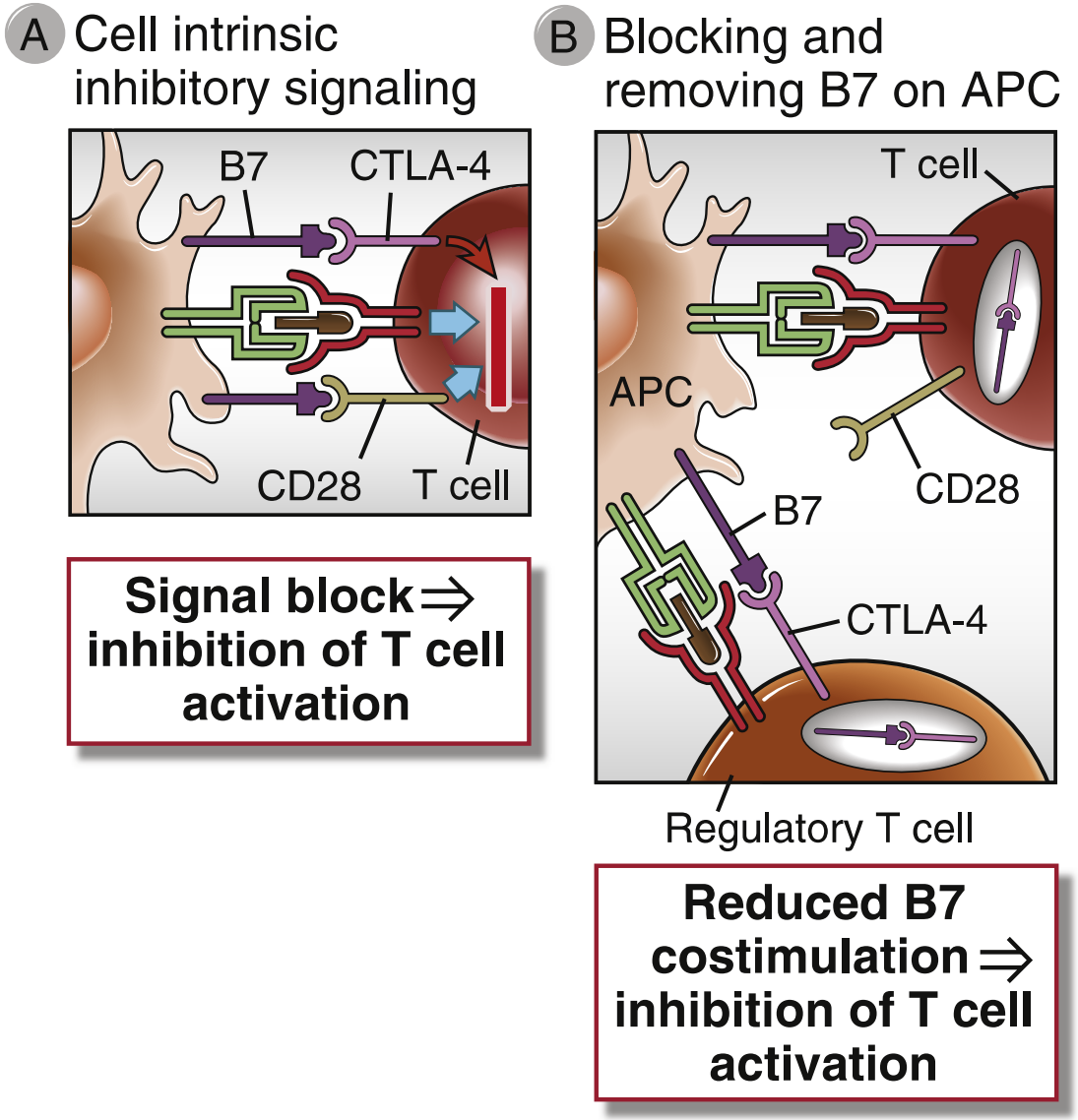
Die frühere Einführung von Erdnüssen führte zu einer geringeren Häufigkeit von Erdnussallergien

Gabryszewski SJ et al: Guidelines for Early Food Introduction and Patterns of Food Allergy. Pediatrics, 2025

1. Antigen als Hauptregulator: T_H1 vs T_H2



2. Notwendigkeit der Co-Stimulation



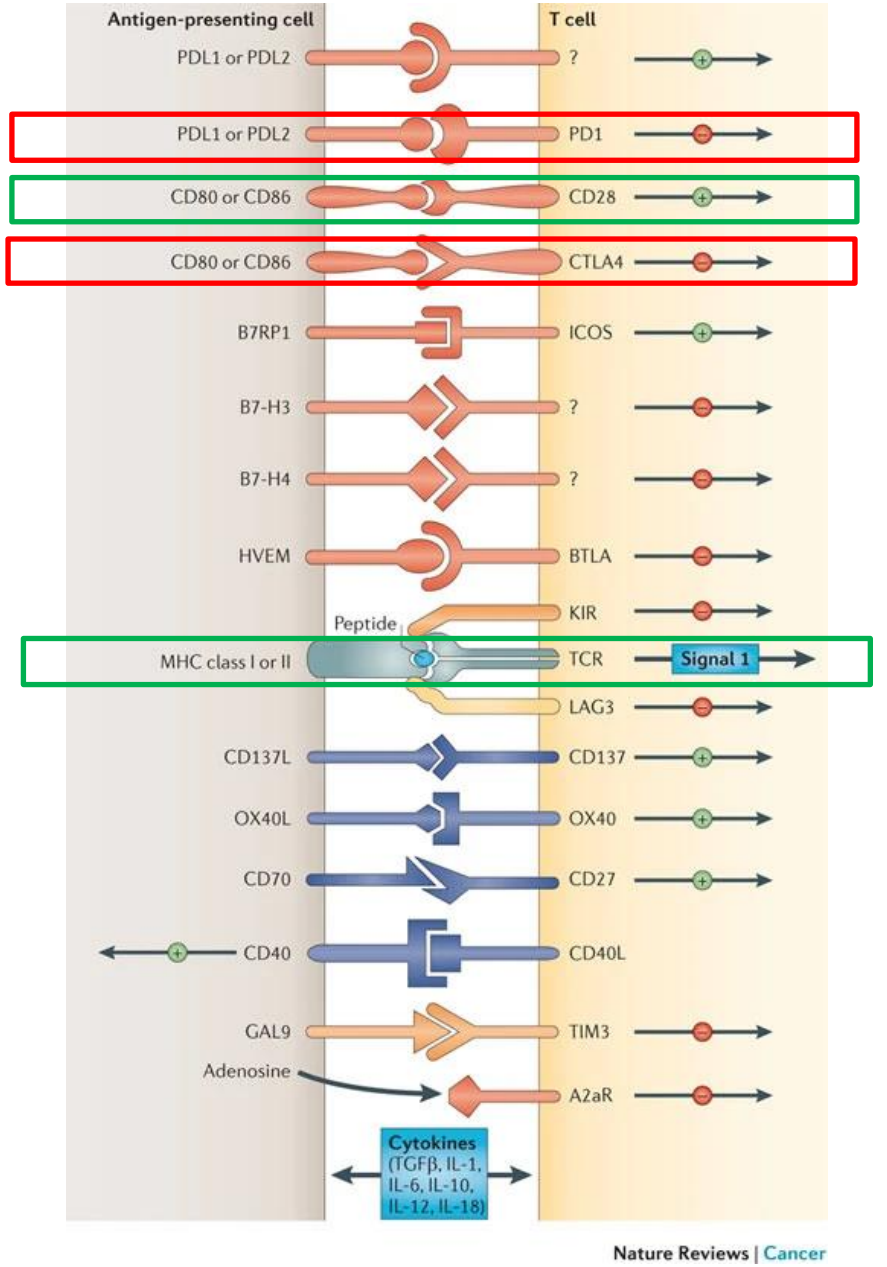
CD28: konstitutiv auf T-Zellen exprimiert
CTLA-4: nach aktivierung exprimiert
höhere Affinität gegenüber B7

Fig 15-6

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

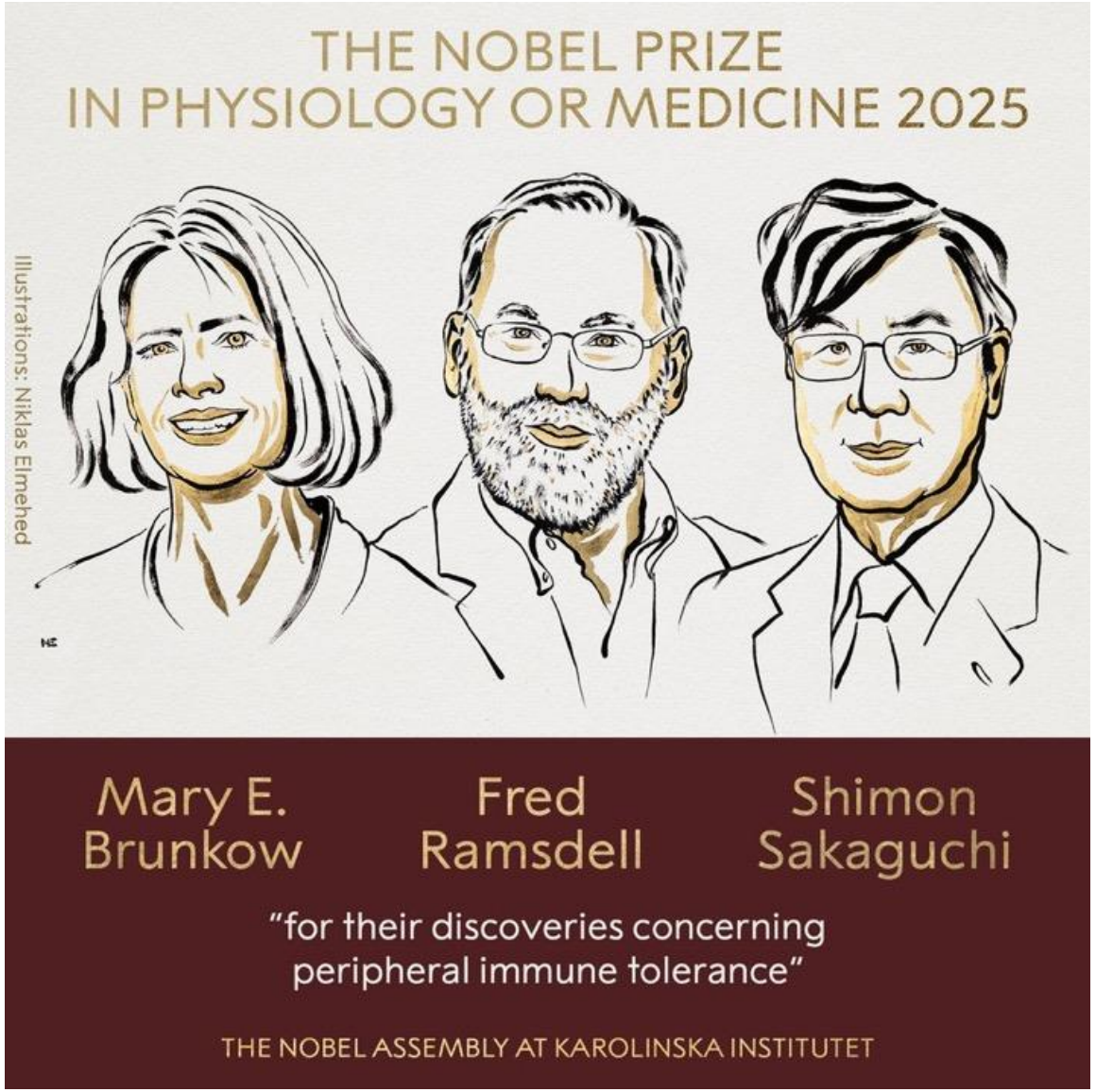
2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

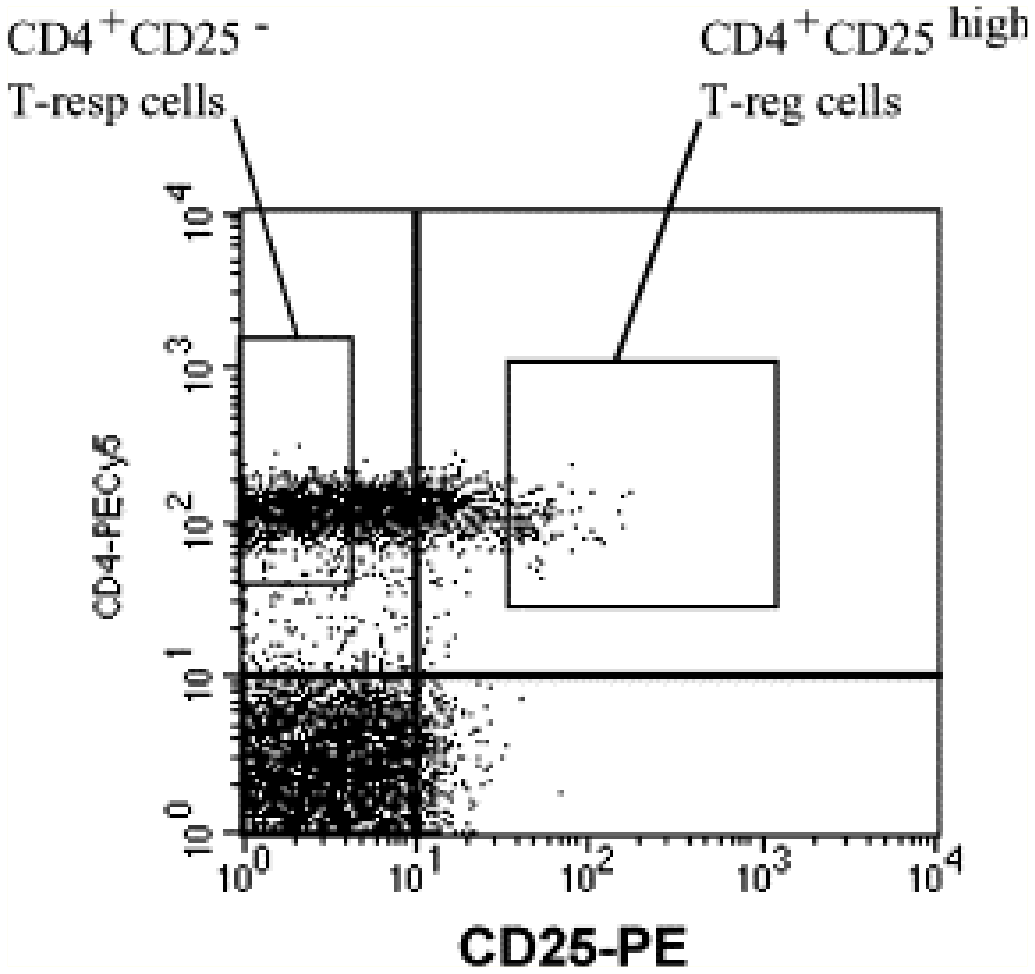
Antigenpräsentierende Zelle



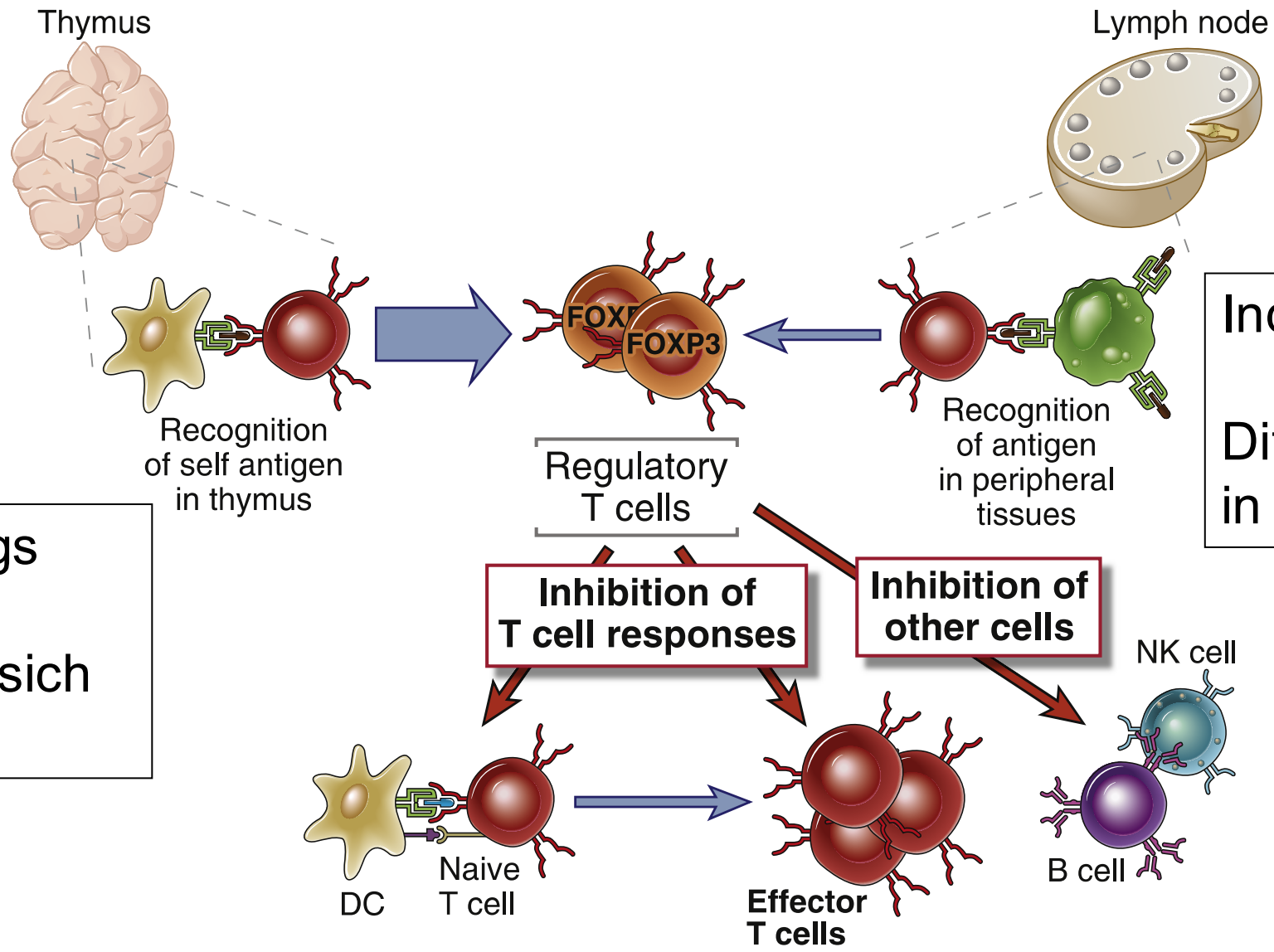
T-Zelle

3. Regulatorische T-Zellen: Phänotyp





3. Regulatorische T-Zellen: Funktionen



Natürliche Tregs

Differenzieren sich im Thymus

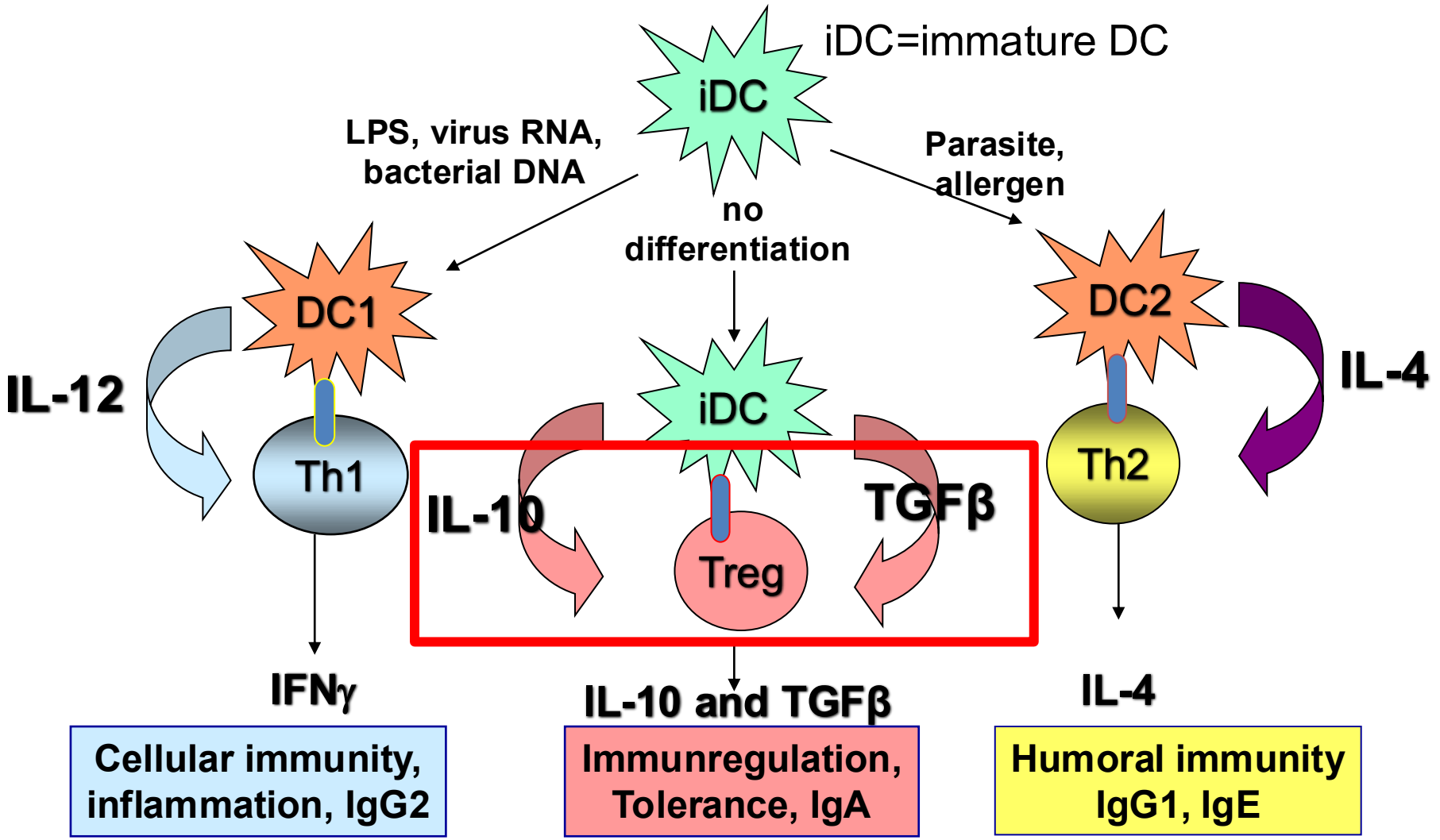
Induzierte Tregs

Differenzieren sich in der Peripherie

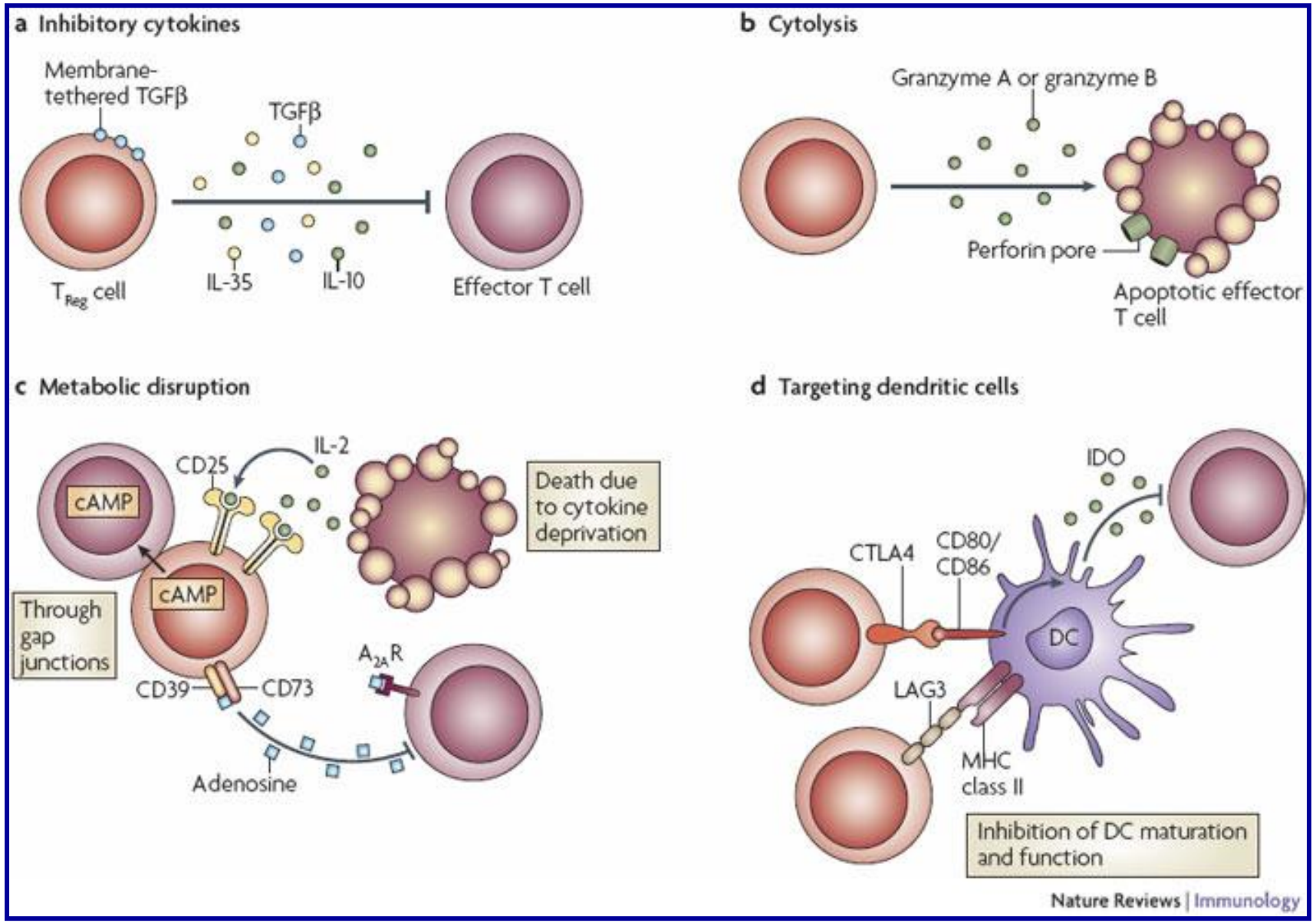
Fig 15-7

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

3. Induzierte Regulatorische T-Zellen



3. Regulatorische T-Zellen: Mechanismen



3. Hemmende Zytokine

TGFβ (Transforming Growth Factor β)

Hemmt die klassische (M1) Makrophagenaktivierung

Unterdrückt Neutrophile

Fördert die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (aber unter bestimmten Umständen auch T_H17!)

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: $CD3^+$ $CD4^+$ $CD25^+$ $FoxP3^+$

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)

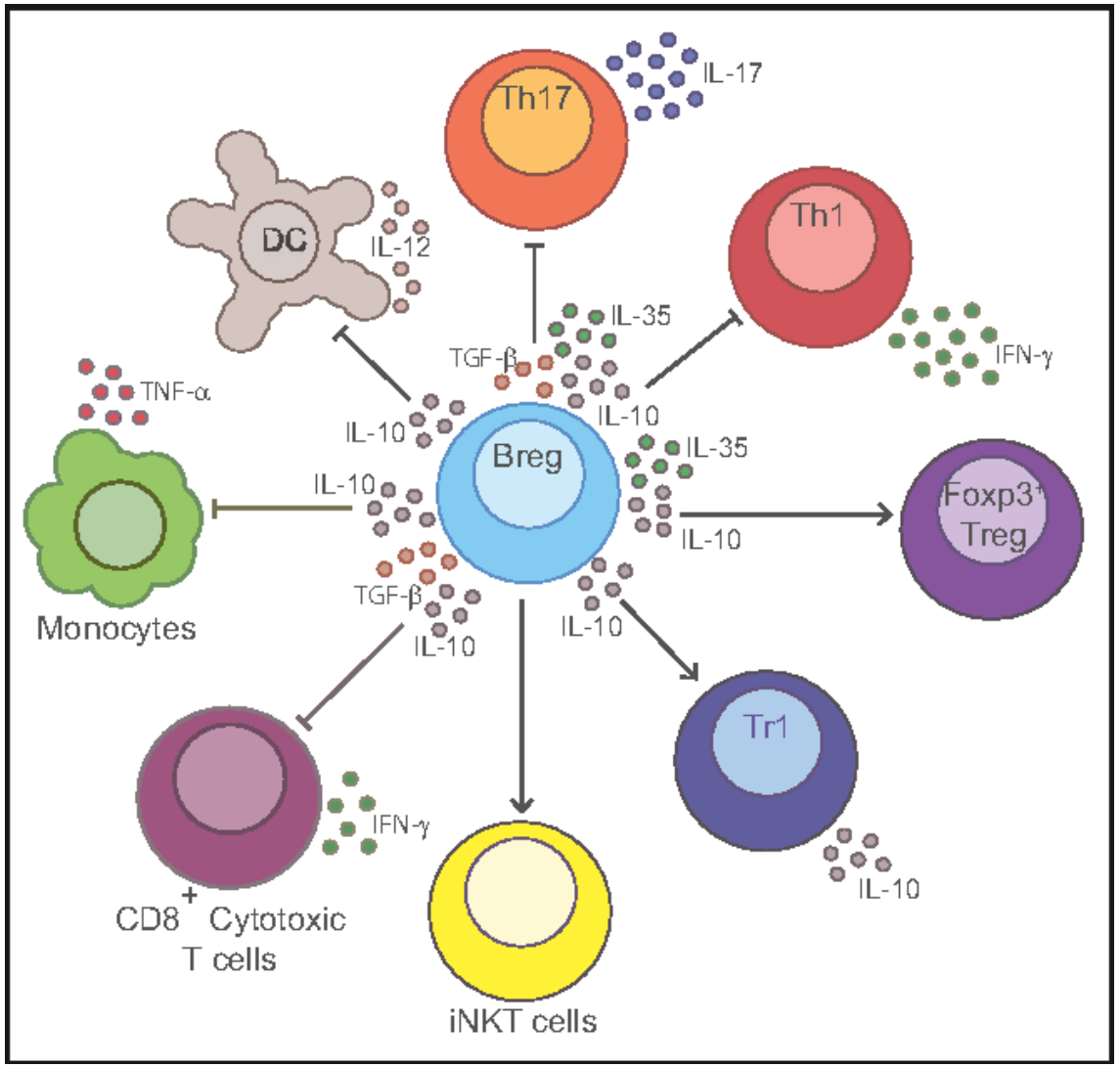
4. B-Zell Suppression

Regulatorische B-Zellen (B_{reg})

Suppression durch Antikörperfeedback

Anti-Idiotyp Antikörper

4. Regulatorische B-Zellen



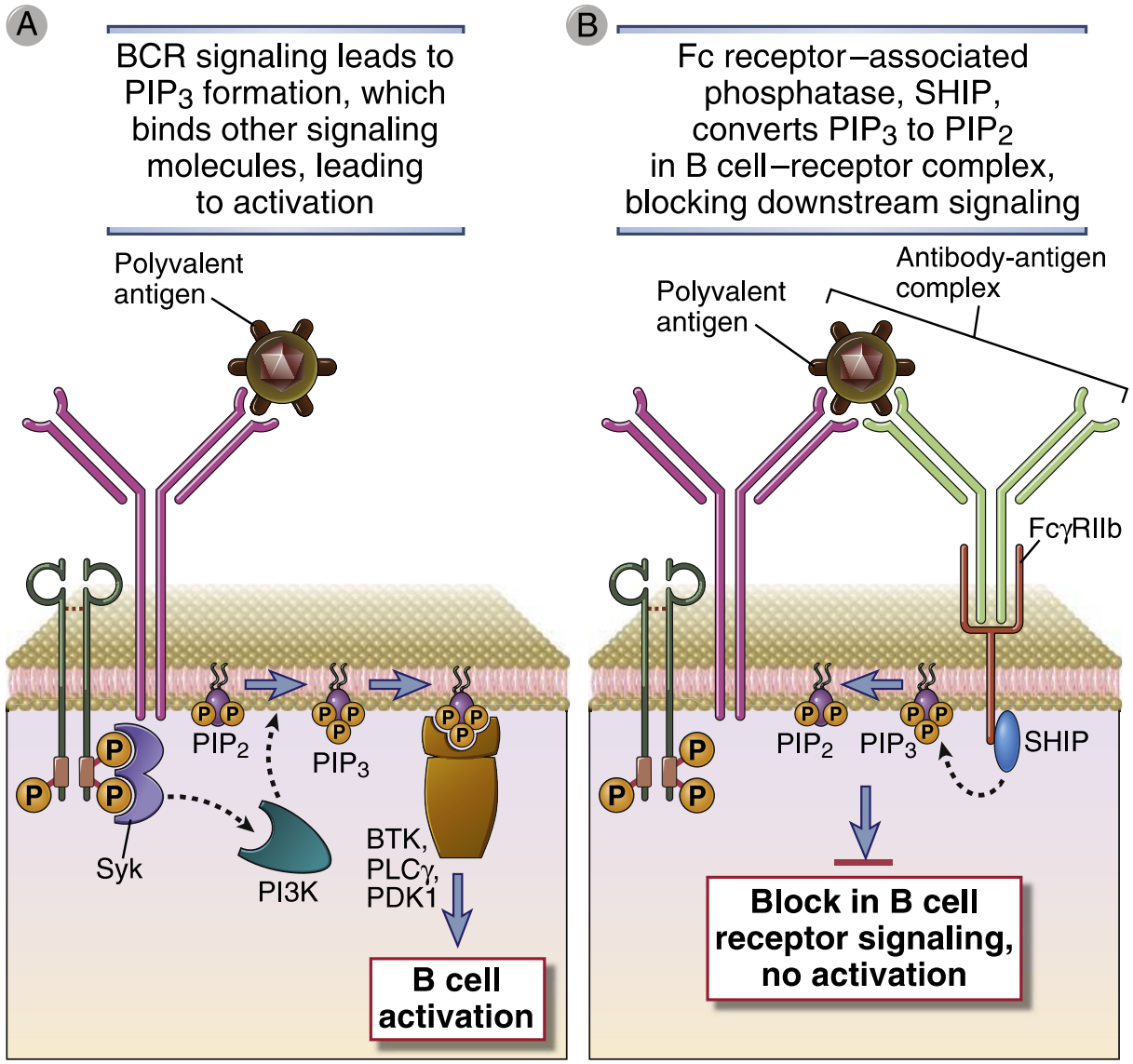
B_{reg} Zellen produzieren **IL-10**, IL-35, und TGF-β

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

Fördern T_{reg} Zellen

Noch kein definitives Phänotyp identifiziert

4. Suppression durch Antikörperfeedback



FcγRIIb: inhibitorischer FcR (enthält ITIM!)

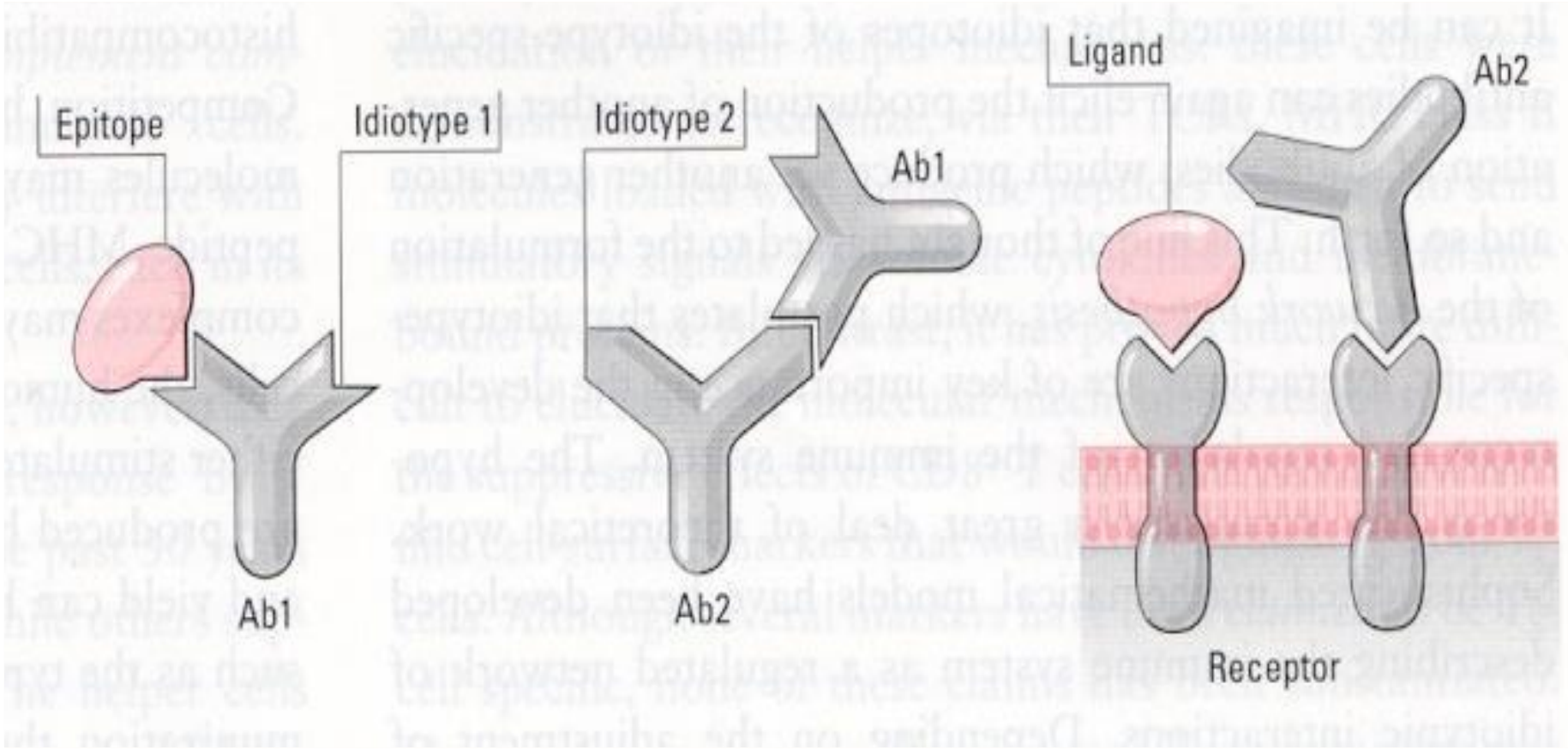
Gleichzeitige Bindung von Antigen und IgG führt zur Hemmung der B-Zellen

Fig 12-21

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

5. Anti-idiotyp Antikörper

Netzwerk Hypothese (Niels Jerne): Suppression durch Antikörper



5. Anti-idiotyp Antikörper

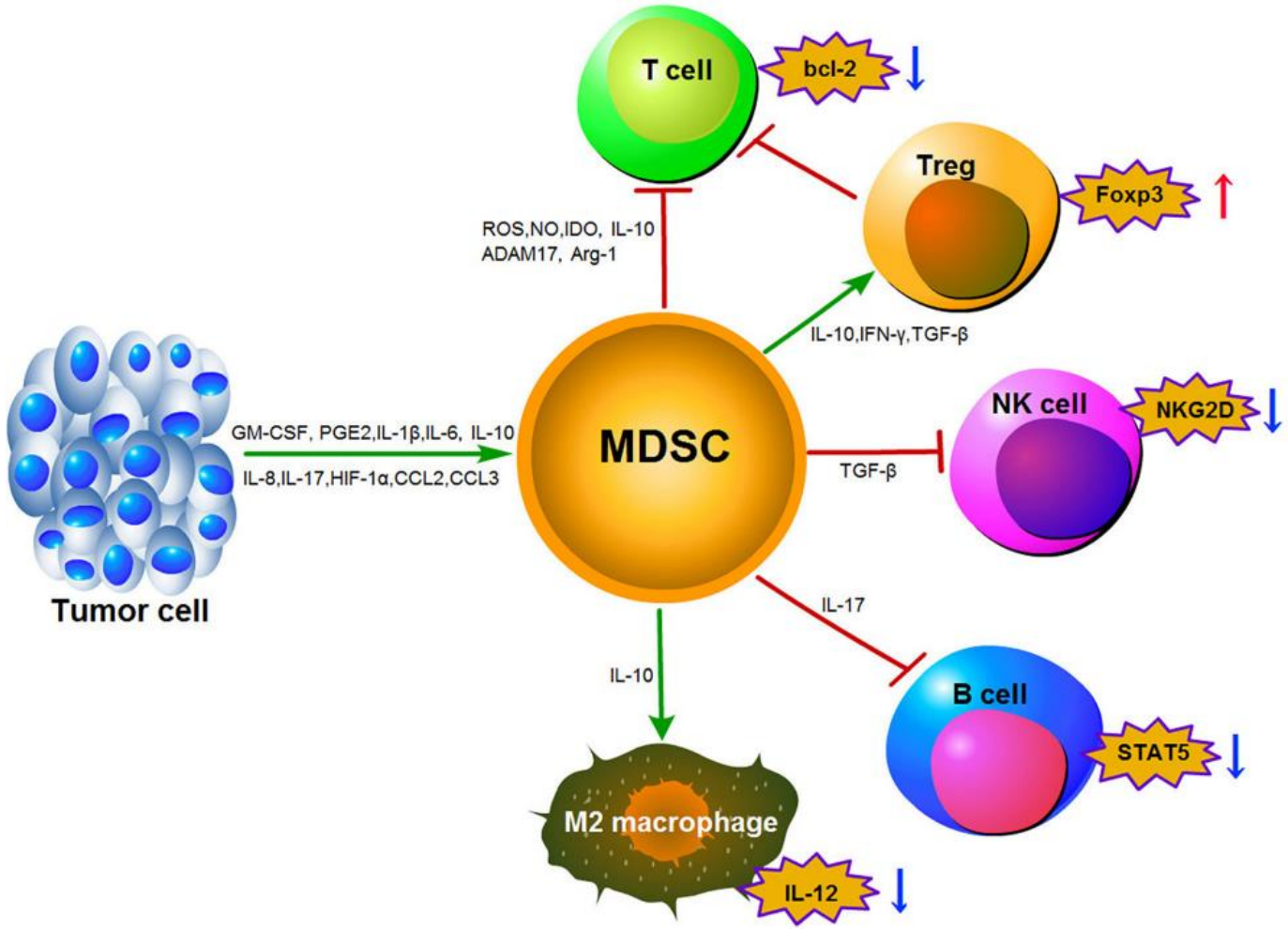
Funktion:

Suppression von B- und T-Zellen

Bildung des funktionellen Gedächtnis

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

+1a: Pathologische Suppression: Myeloid Derived Suppressor Cells

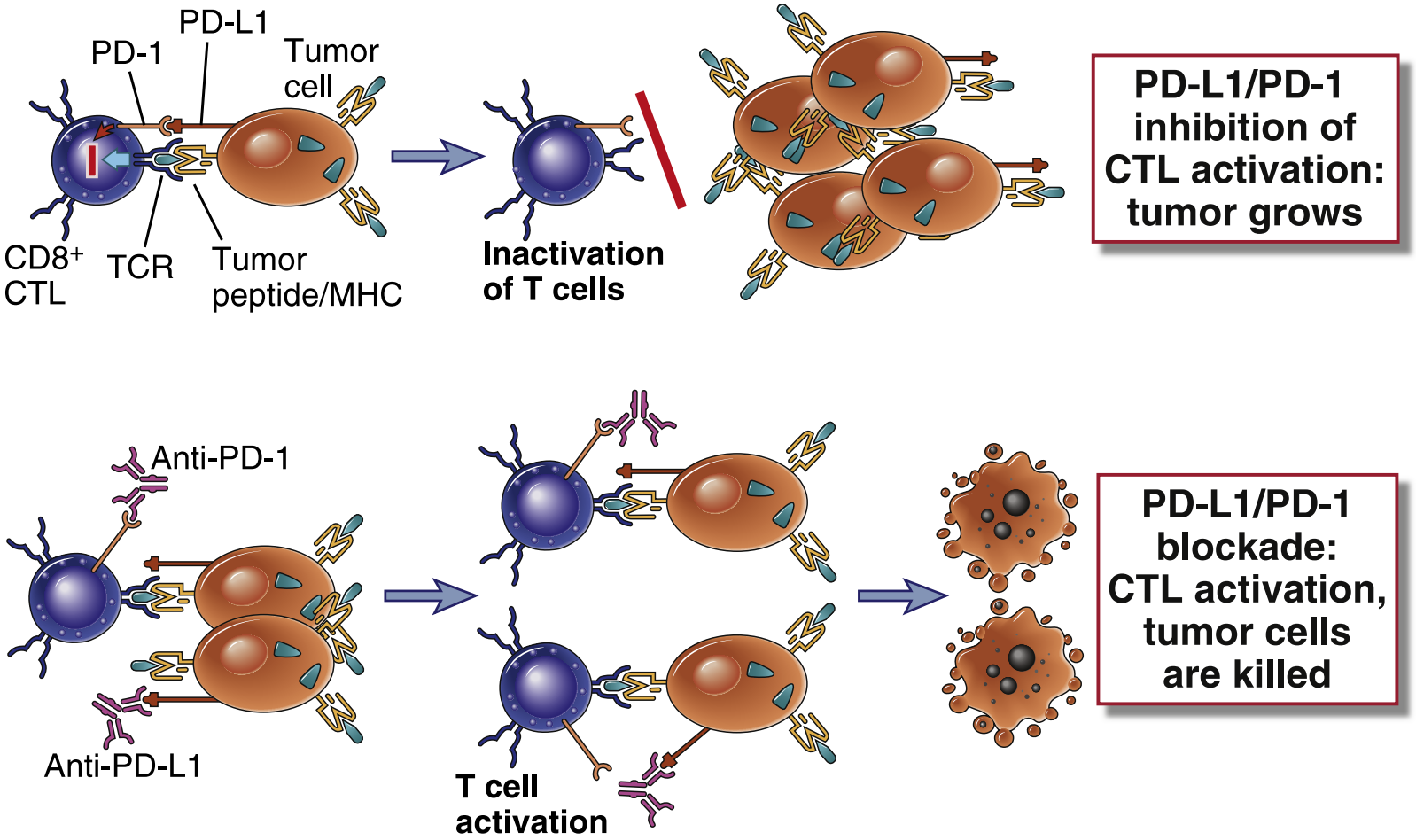


Yin K et al 2020. Front. Oncol. 10:610104. doi: 10.3389/fonc.2020.610104

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

MDSCs unterdrücken die antitumorale Immunantwort und fördern das Tumorwachstum

+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.

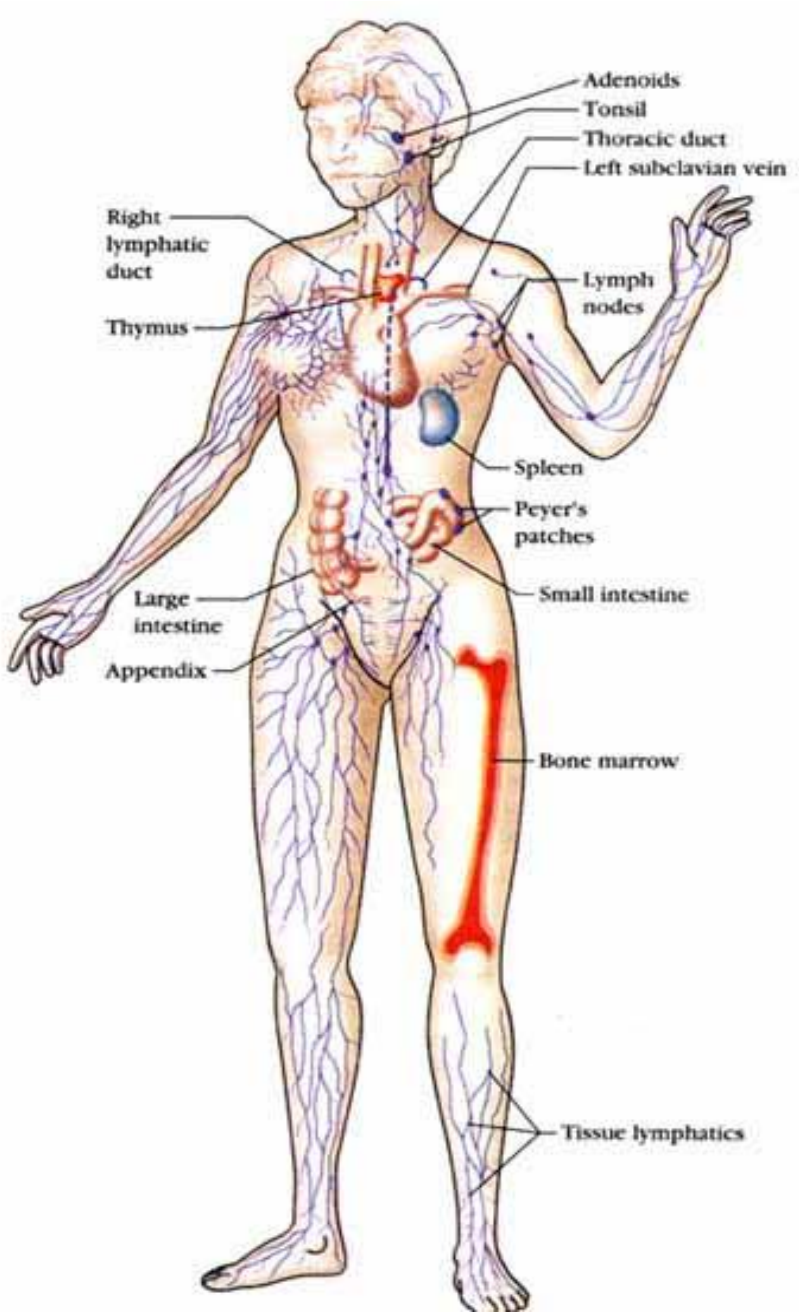
Zoltan Kellermayer

Regionales Immunsystem

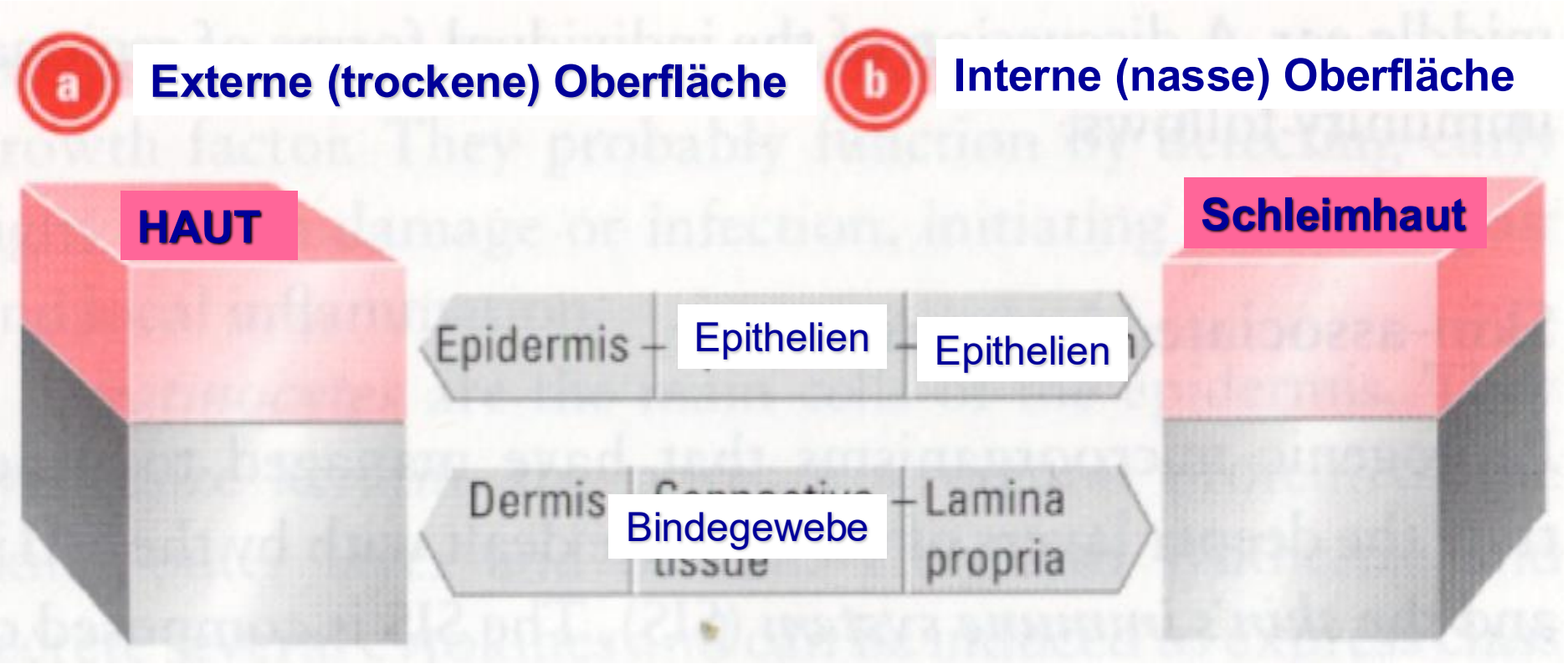
Die Ansammlung von *Immunzellen* und *Molekülen* mit speziellen Funktionen an einer bestimmten anatomischen Stelle

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^2

~$5x10^{10}$ Lymphozyten (Blut: 10^{10})

Reisige Menge an Mikroben: 10^{14}

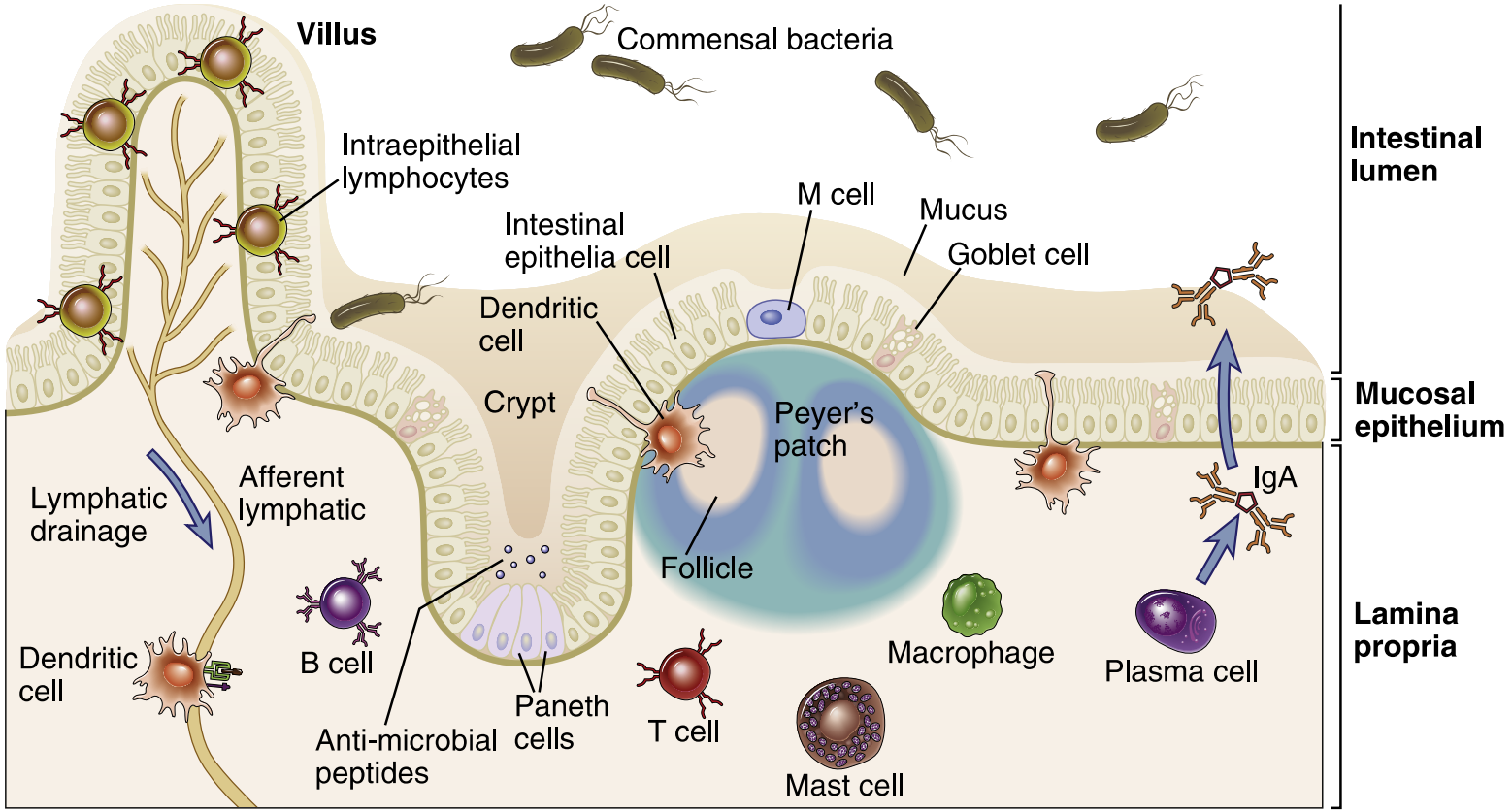
Riesige Menge von harmlosen (und wichtigen!) Fremdmaterialien: Nahrung und Mikroben

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

M-Zellen

Migrierende APCs

Peyersche plaques

IgA

Effektor Zellen: T Zellen, innate lymphoide Zellen (ILCs), NK Zellen, MAIT Zellen, Makrofagen, Granulozyten, Mast Zellen

Fig 14-1

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

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

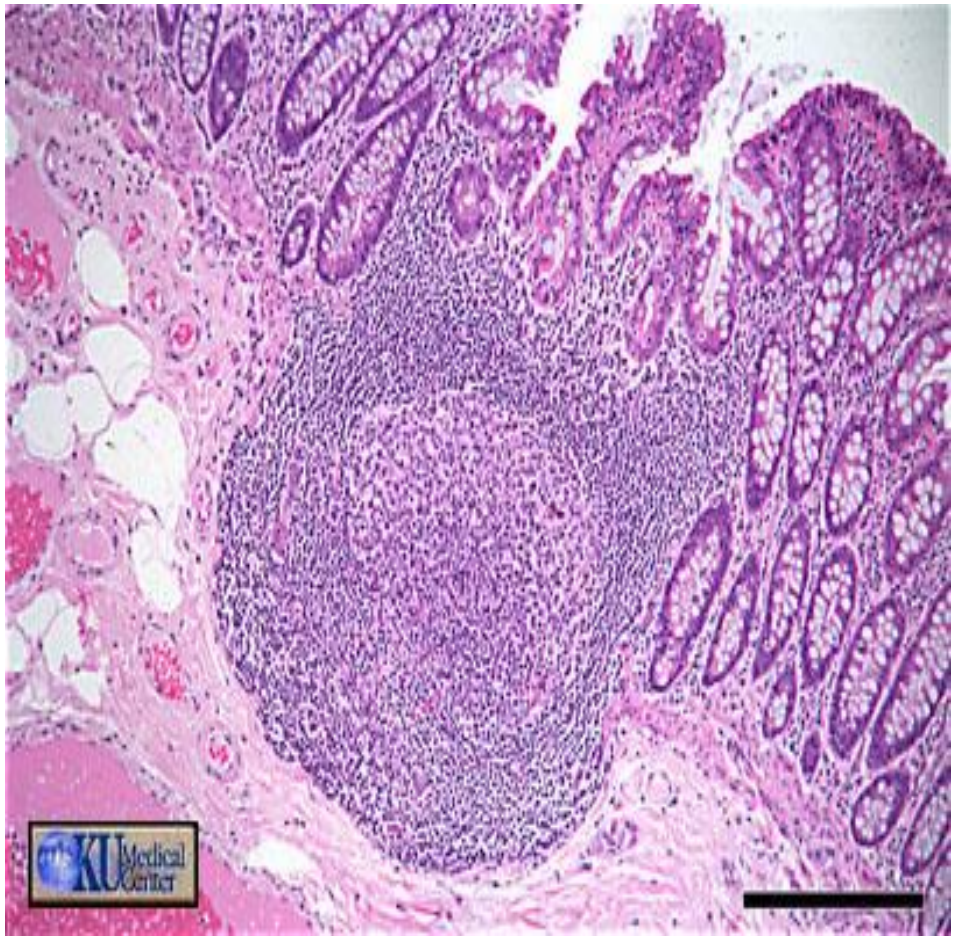
Cryptopatch - isolated lymphoid follicle spectrum

Diffuses MALT (D-MALT)

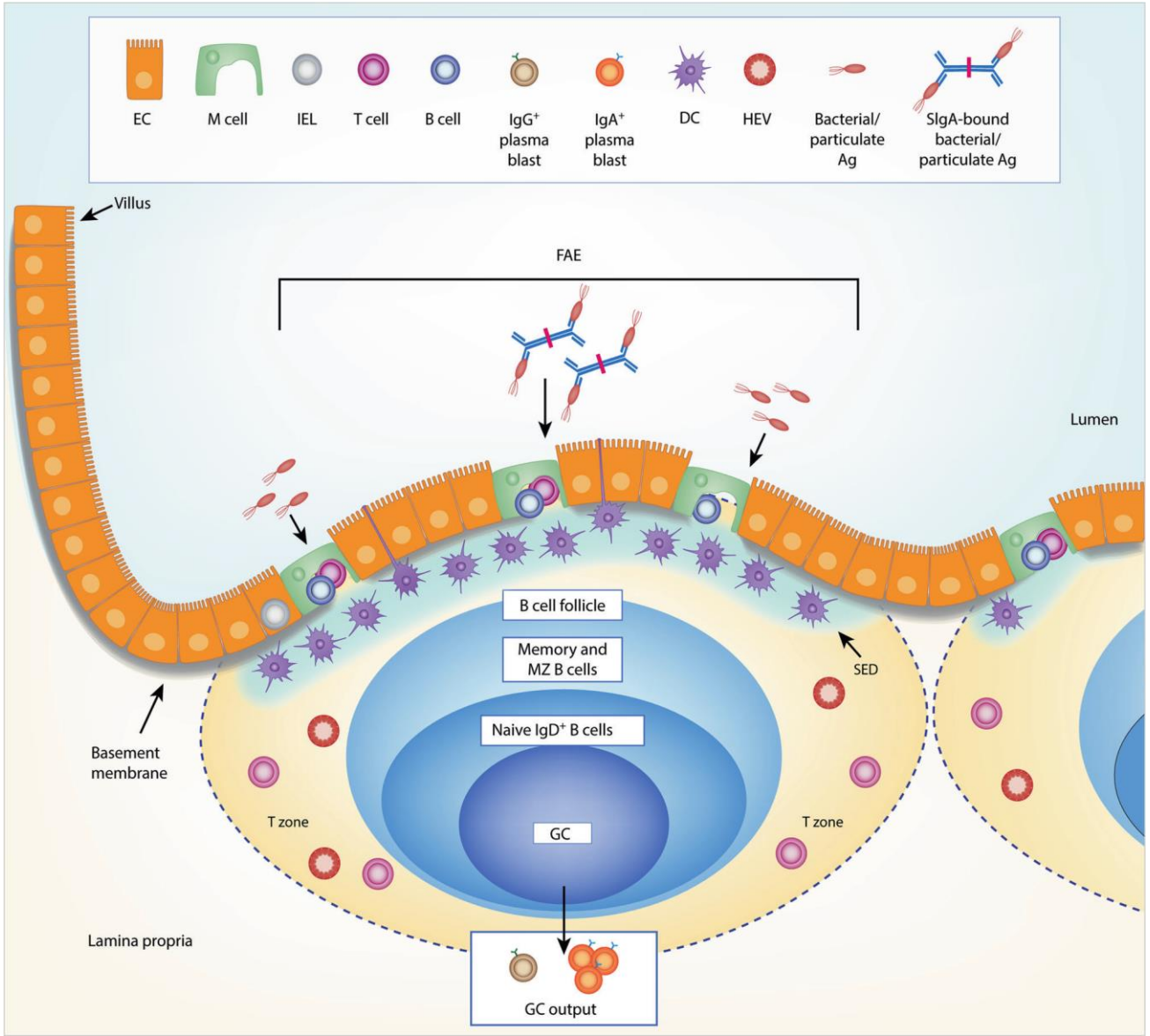
”Effektor Gewebe”

Gedächtnislymphozyten, Plasmazellen

Programmiertes Lymphgewebe: Peyersche Plaques

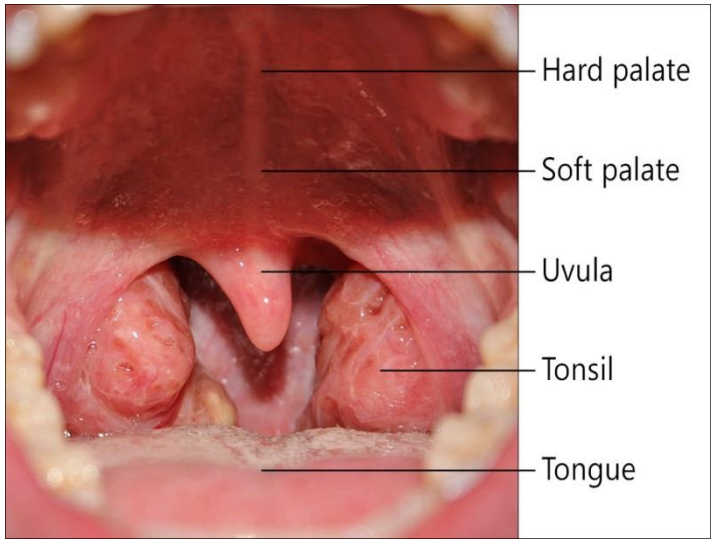


SED: Subepithelial dome
FAE: Follicle associated epithelium

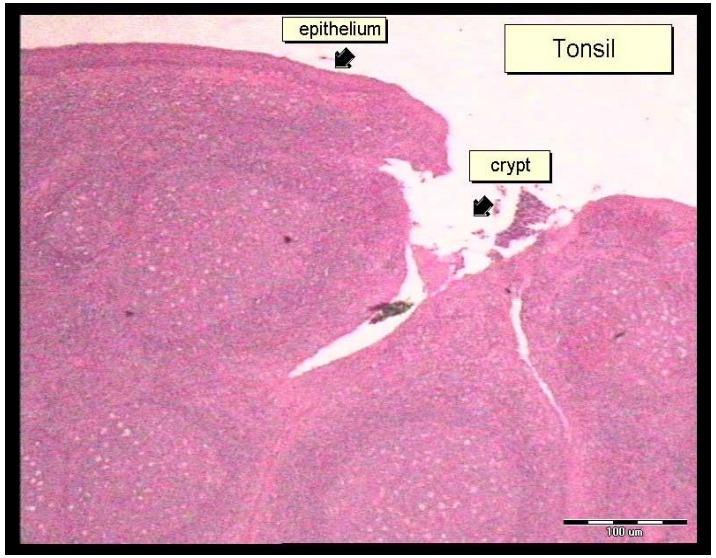


UM Mörbe et al 2021. Mucosal Immunology 14:793-802

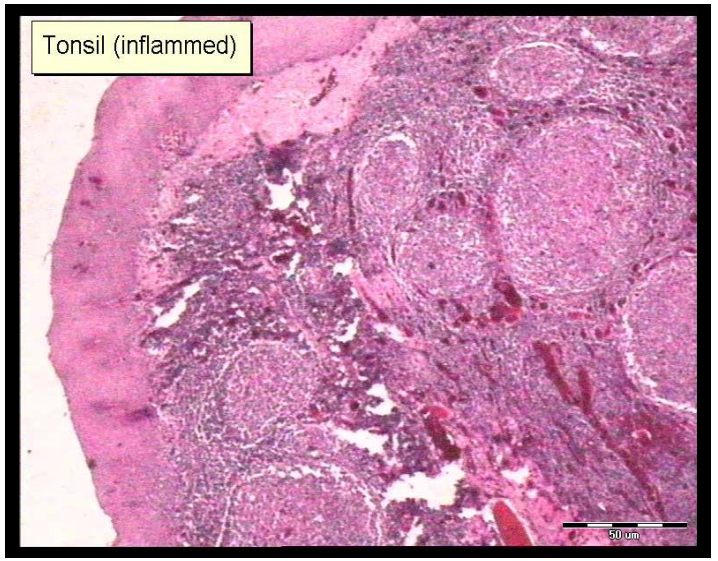
Programmiertes Lymphgewebe: Mandeln





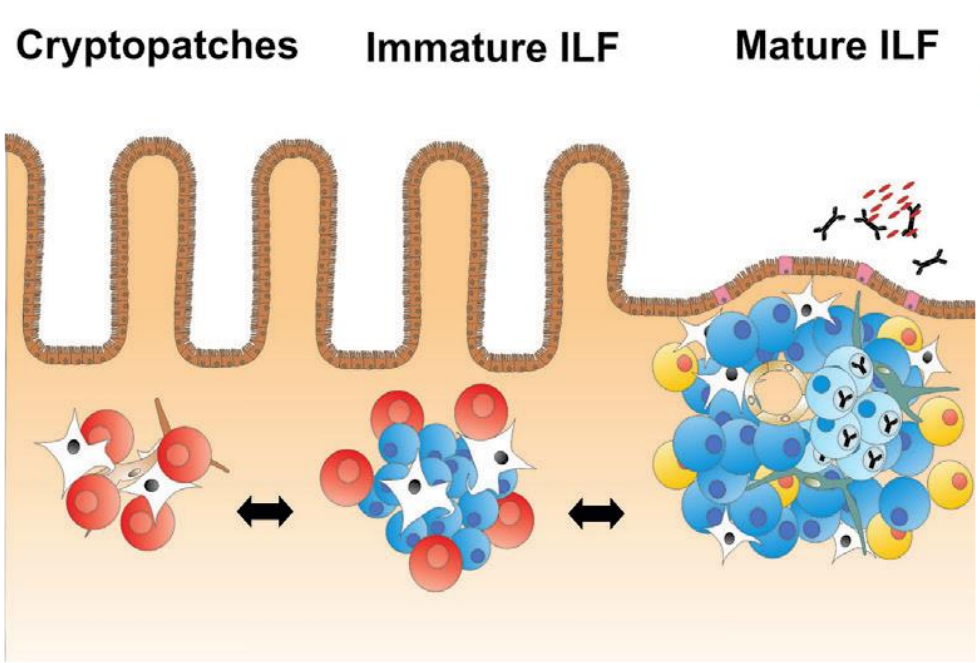


Normale Tonsille



Entzündete Tonsille

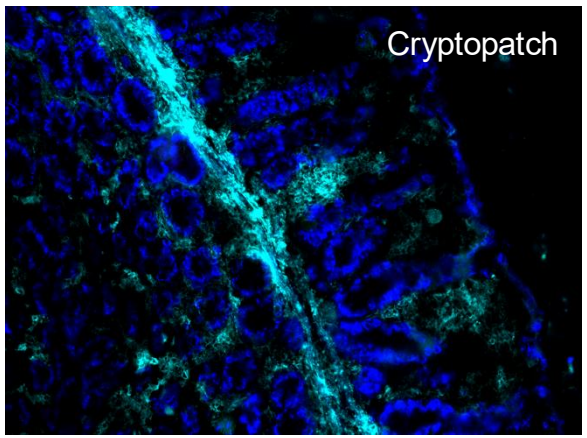
SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues): induzierbar und dynamische Bestandteile des MALT

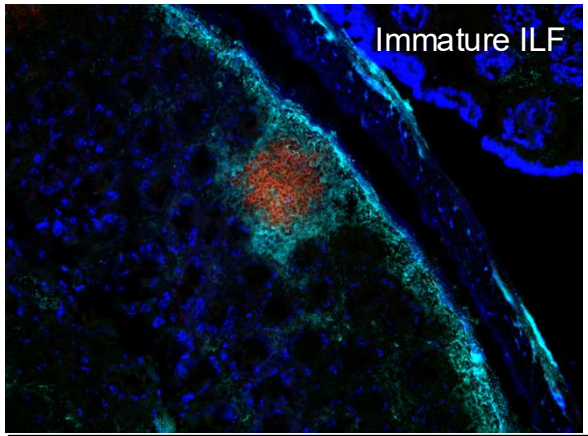


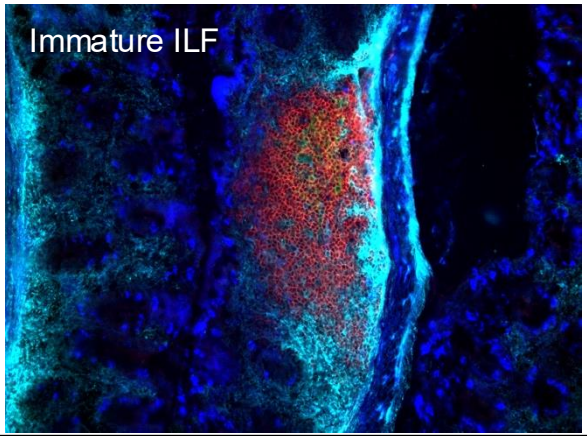
Buettner M and Lochner M (2016) Development and function of secondary and tertiary lymphoid organs in the small intestine and the colon. Front Immunol.

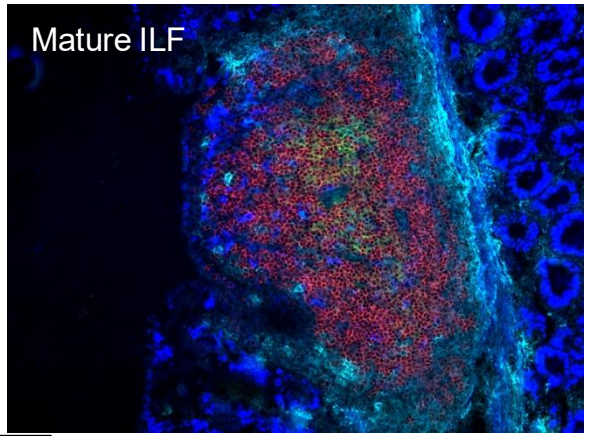
ILF: Isolated lymphoid follicle
LTi: Lymphoid tissue inducer cell

Geringe Antigenbelastung: das Spektrum verschiebt sich hin zu Kryptopatches
Hohe Antigenbelastung: das Spektrum verschiebt sich hin zu ILFs









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

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)

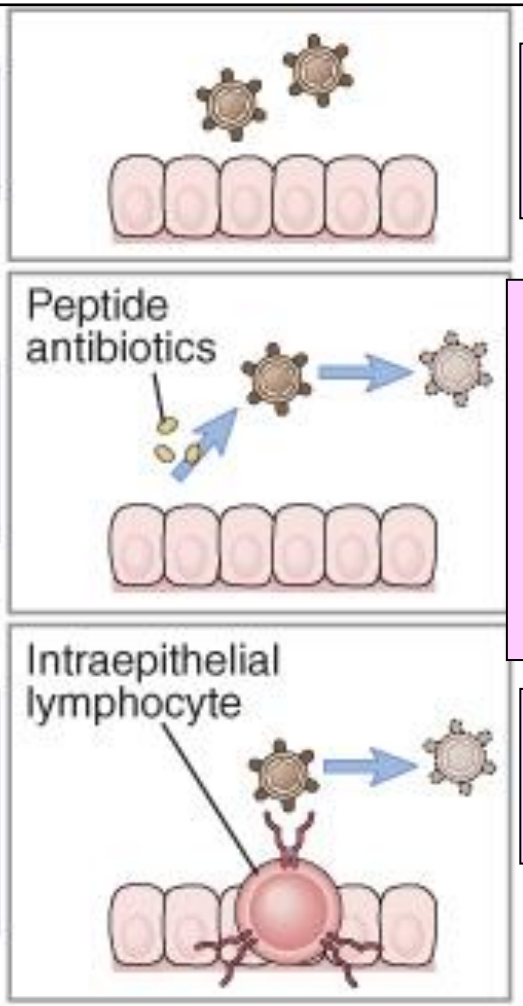
Können entweder Entzündung oder Toleranz auslösen

Rolle der epithelialen Barrieren: Prävention der mikrobiellen Kolonisation

Physikalische Grenze
-Tight junctions, pH-Wert
-Normale Mikroorganismenflora
= kommensale Bakterien

Schleim
Mucin
Glycoproteine

Mikrobizide Peptide und Enzyme
Zytokine: IL-1, IL-6, IL-10, TNF, TGF, Chemokine



Defensine
Lysozyme
Laktoferrin-bindet Eisen
Poly-Ig-Rezeptor →IgA

Intraepitheliale Lymphozyten zerstören Mikroben und infizierte Zellen

IEL: T-Zelle, B-1-Zelle Mastzelle

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

M-Zellen transportieren Antigenen aus dem Lumen zur APCs

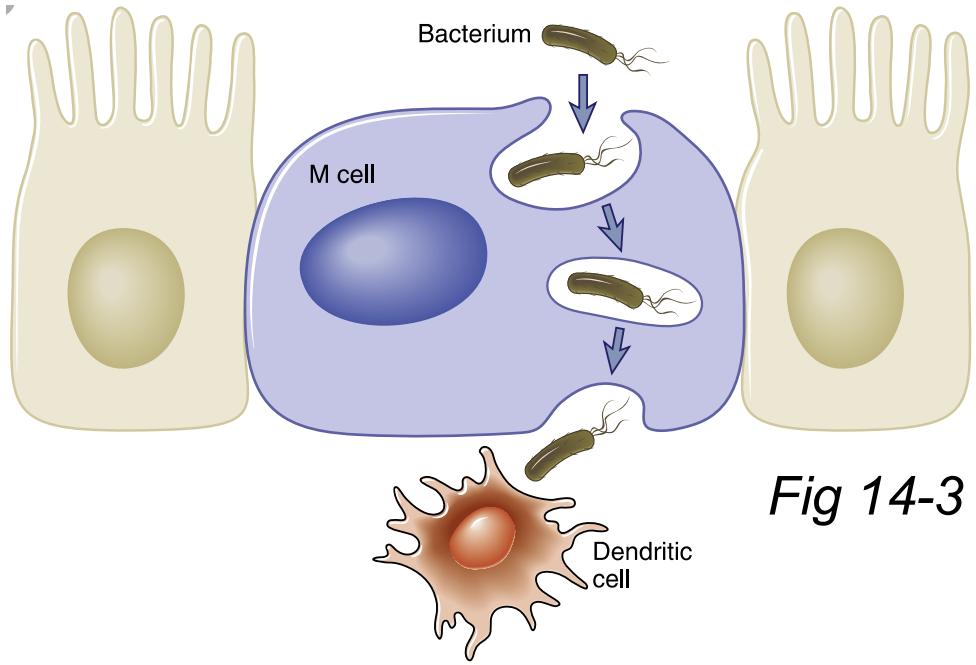
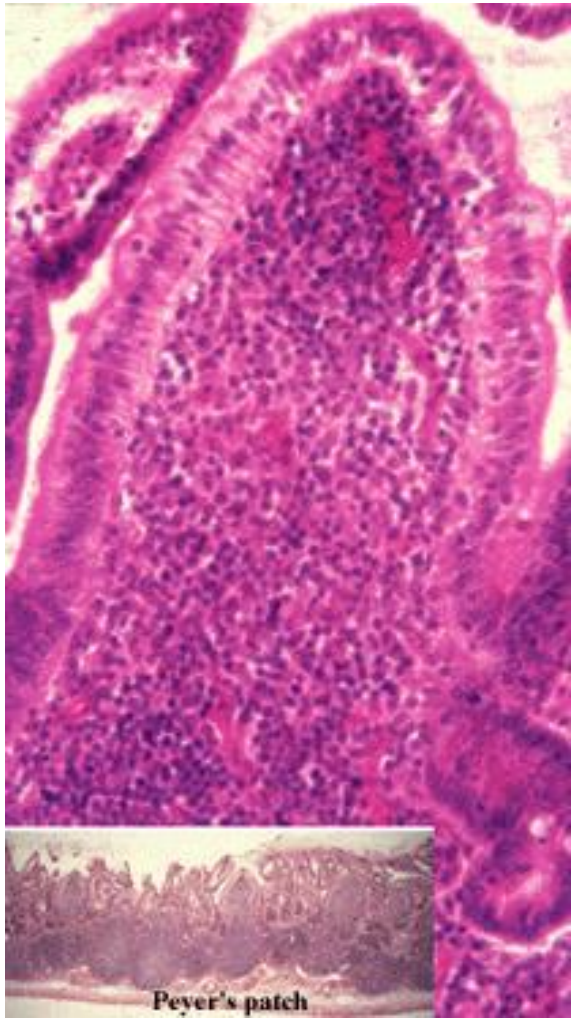
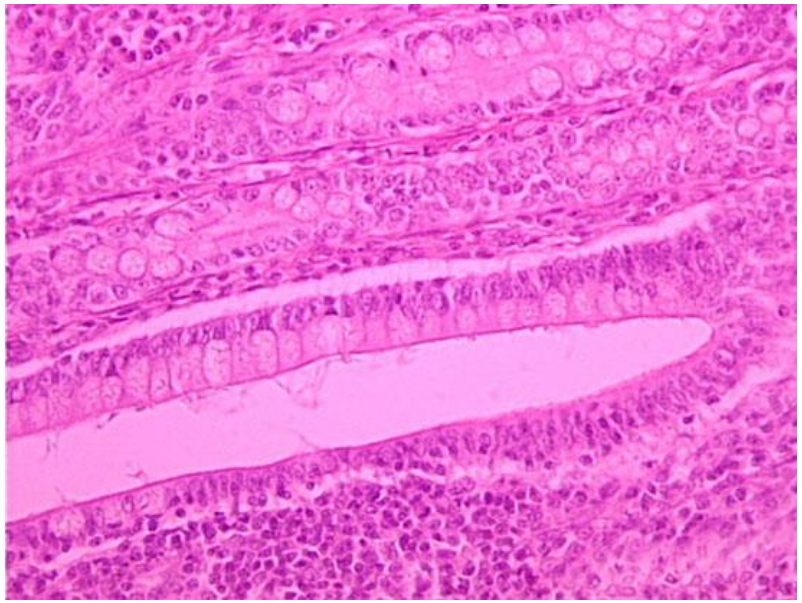


Fig 14-3

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





M cell region

(Keine Antigenpräsentation!)

Innate Immunität des intestinalen Immunsystems

Dendritische Zellen, Makrophagen

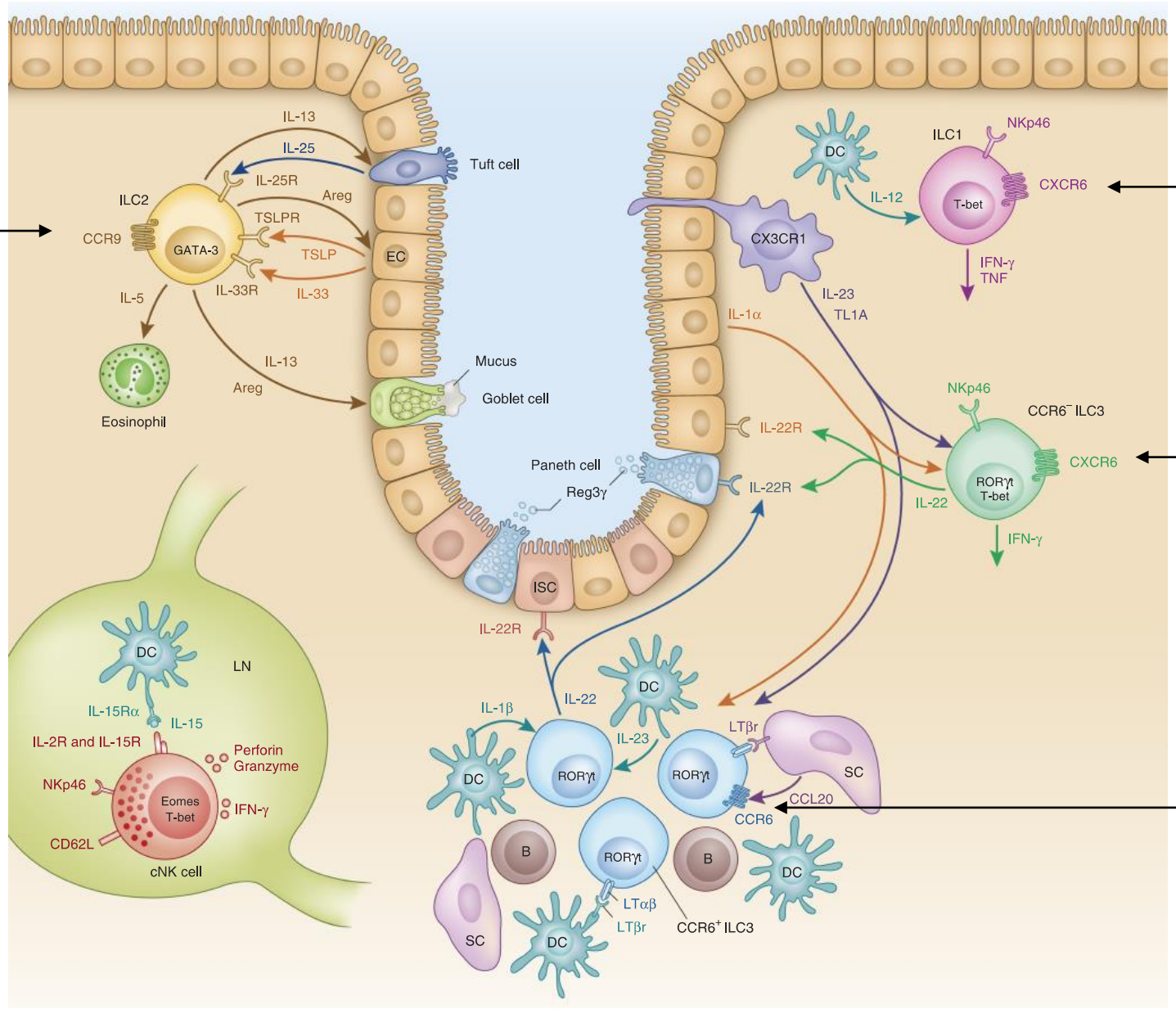
- Antigenpräsentation in mLNs
- Fördern die Toleranz (IL-10, TGFβ)
- DCs: exprimieren retinal dehydrogenase → sezernieren Retinsäure → induziert Homing in die Schleimhäute

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)

ILC2



ILC1

ILC3

ILC3

Klose CSN and Artis D (2016) Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. Nature Immunology

Charakteristika der durch MALT generierten humoralen Immunantwort

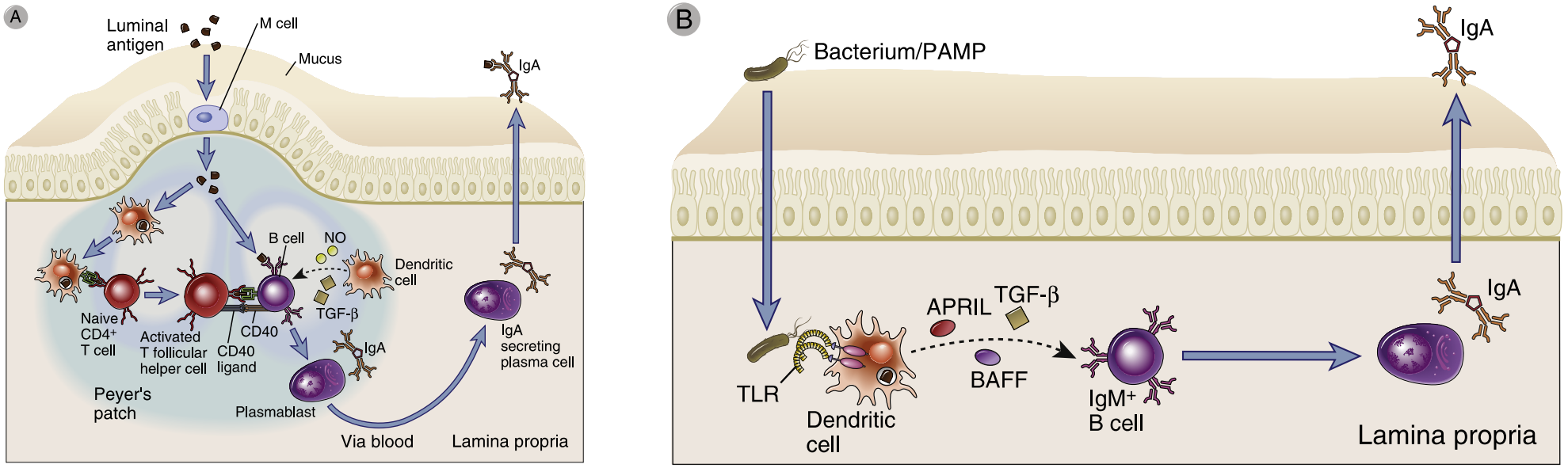
IgA

~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

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

IgA ist durch Epithelzellen auf die Mukosaoberfläche transportiert

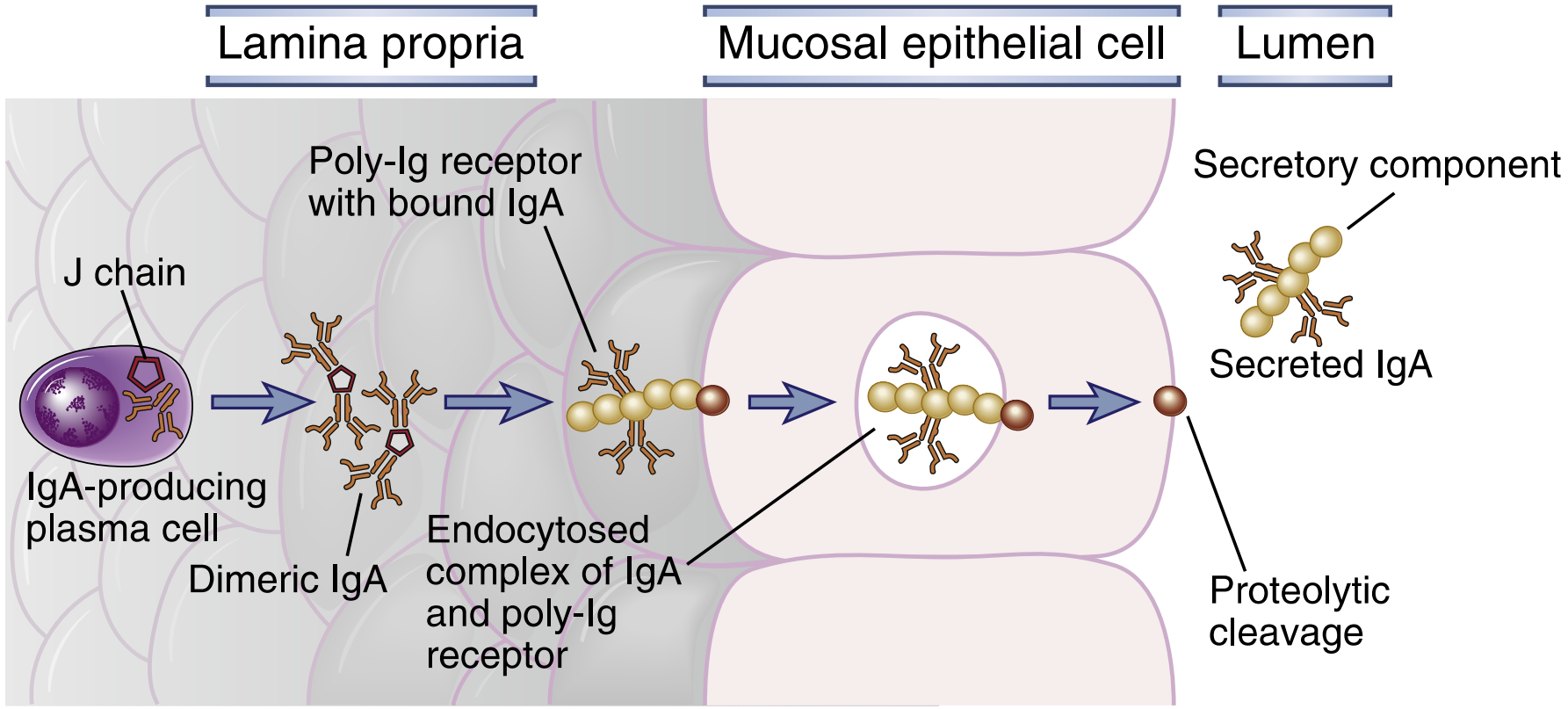


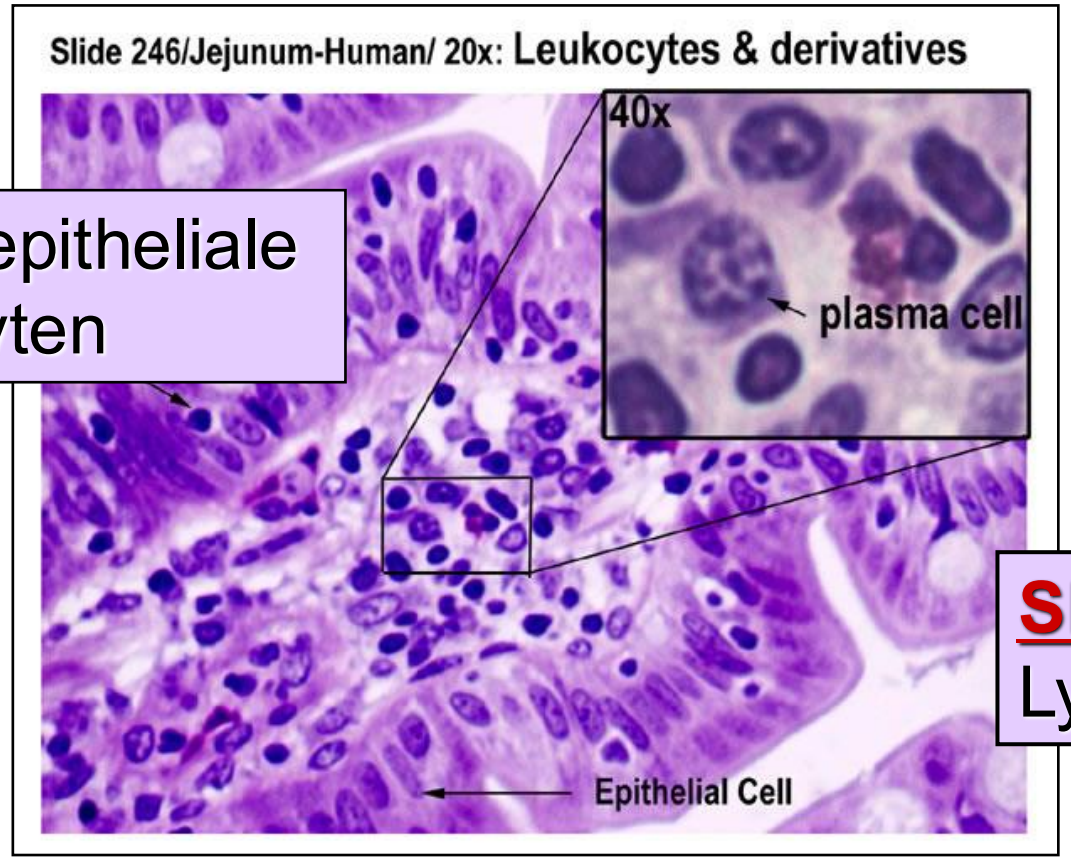
Fig 14-8

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

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

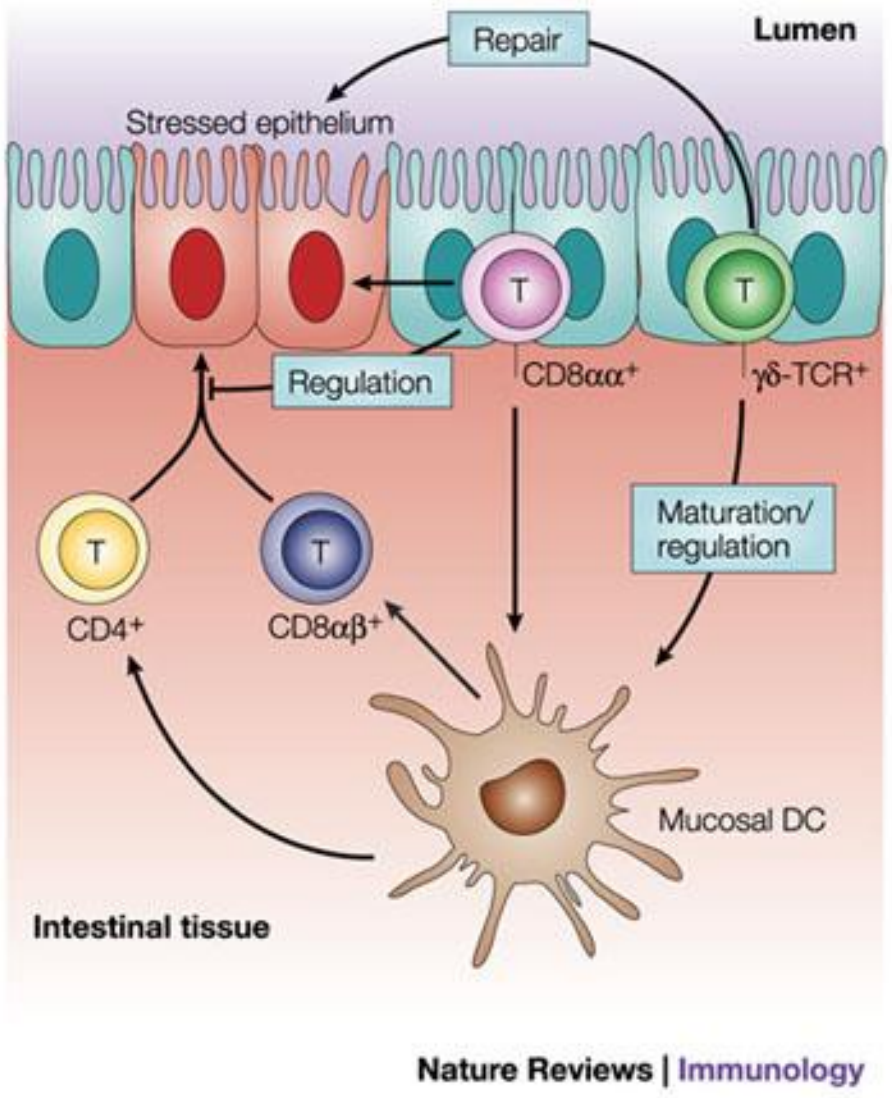


IEL: intraepitheliale Lymphozyten

SEL: subepitheliale Lymphozyten

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+ γδ-T-Zellen mit einer dendritischen Morphologie → sind zytotoxische Effektorzellen

Homing zu mukosalen Lymphgewebe

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

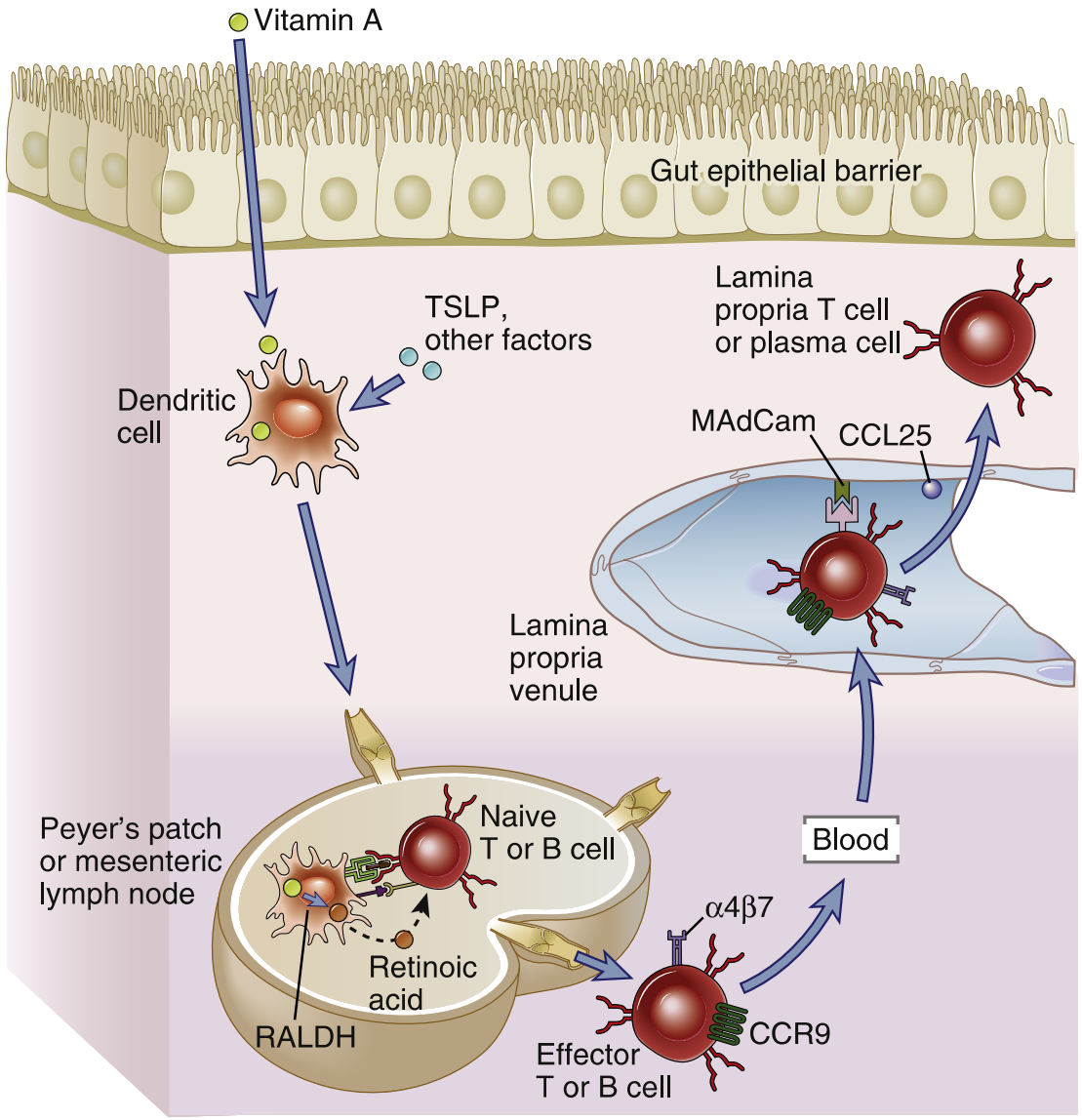
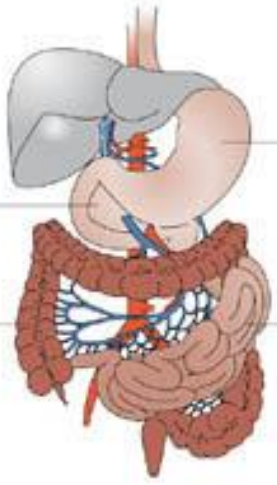


Fig 14-5

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

Normale Mikroorganismenflora = kommensale Bakterien

A



Stomach
10^1–10^3 cfu/ml

Duodenum
10^1–10^3 cfu/ml

Colon
10^{11}–10^{12} cfu/ml

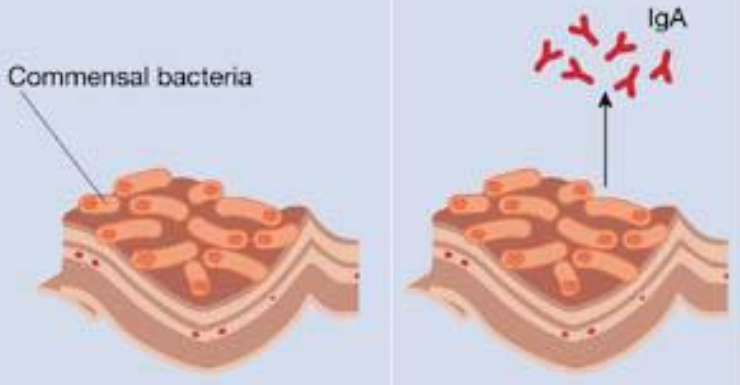
Jejunum/ileum
10^4–10^7 cfu/ml

Anaerobic genera	Aerobic genera
Bifidobacterium	*Escherichia*
Clostridium	*Enterococcus*
Bacteroides	*Streptococcus*
Eubacterium	*Klebsiella*

B



Protective functions	Structural functions	Metabolic functions	
Pathogen displacement	Barrier fortification	Control IEC differentiation and proliferation	Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus
Nutrient competition	Induction of IgA	Metabolize dietary carcinogens	Ion absorption
Receptor competition	Apical tightening of tight junctions	Synthesize vitamins e.g., biotin, folate	Salvage of energy
Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids	Immune system development		



Afferente Immunreaktion ist lokal

Effektor Immunantwort ist systemisch

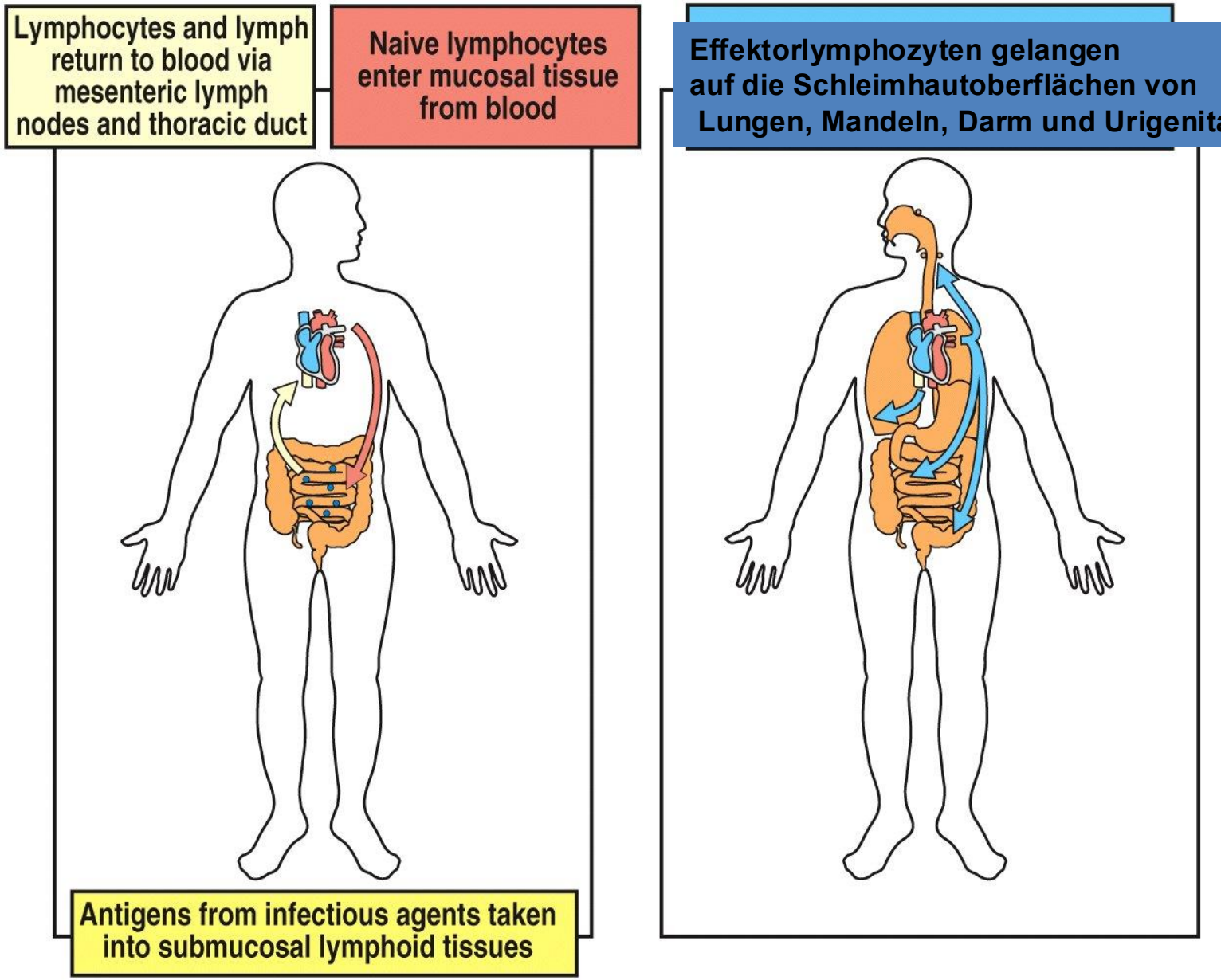


Figure 10-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

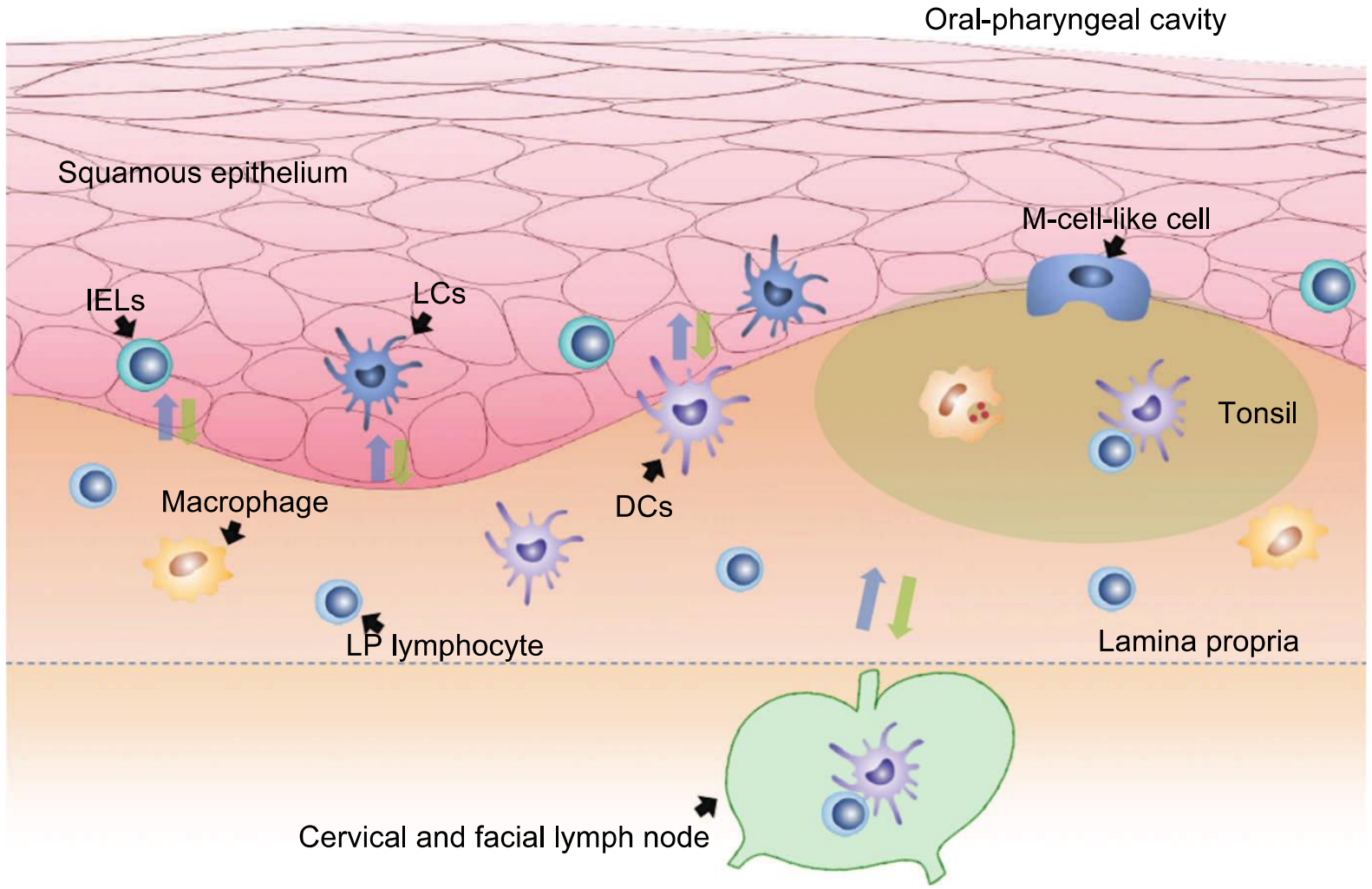
Dicke und dichte physische Barriere

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

The mucosal immune system in the oral cavity – an orchestra of T cell diversity. Wu RQ et al, Int J Oral Sci. 2014 6:125-32.

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

NK Zellen

Langerhans Zellen, Dendritische Zellen, Makrophagen: Antigenpräsentierende Zellen

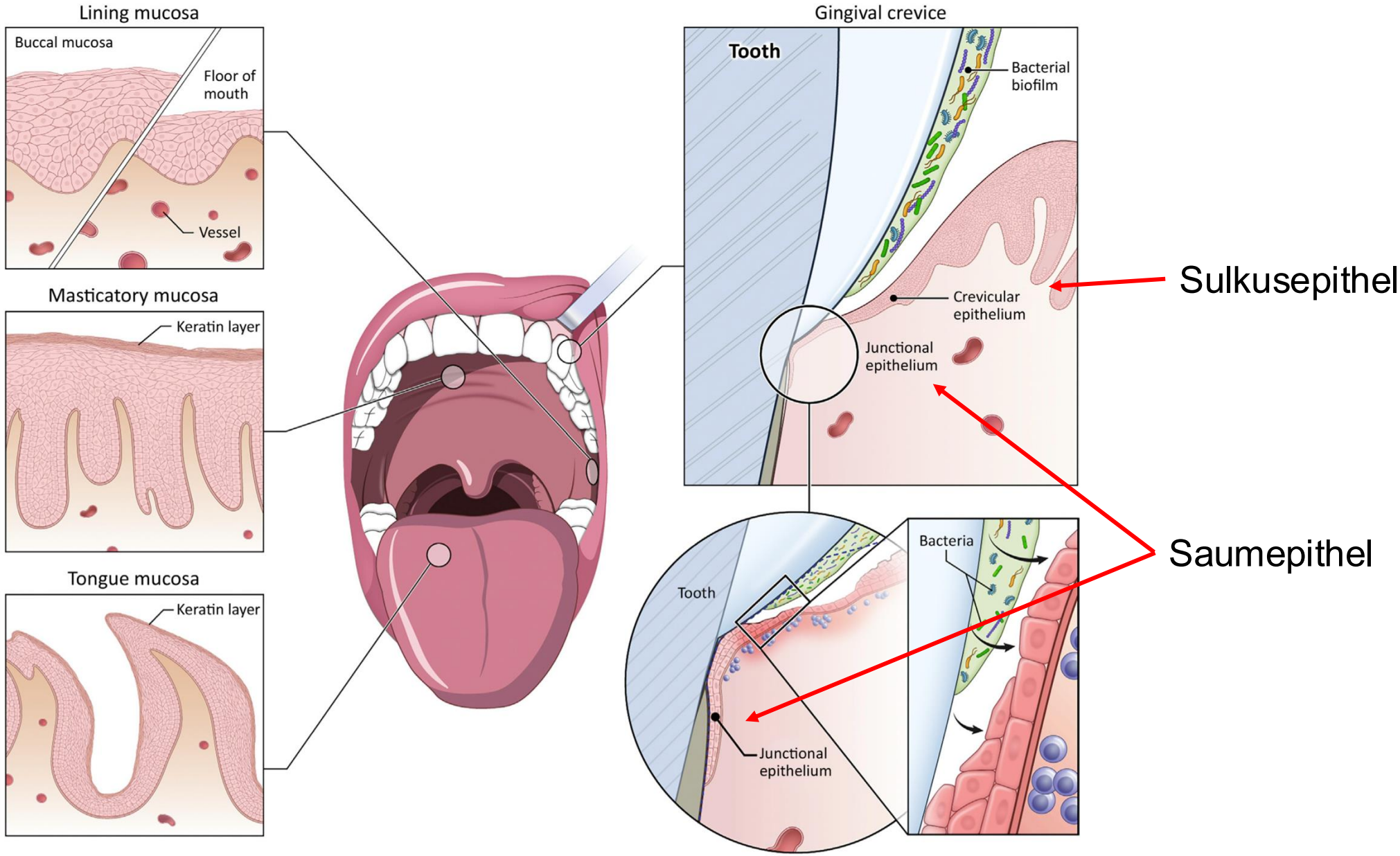
Mastzellen

CD8αα+ intraepitheliale Lymphozyten

T Zellen: selten in gesunder Schleimhaut; T_H17 wichtig in Krankheiten (Candida albicans)

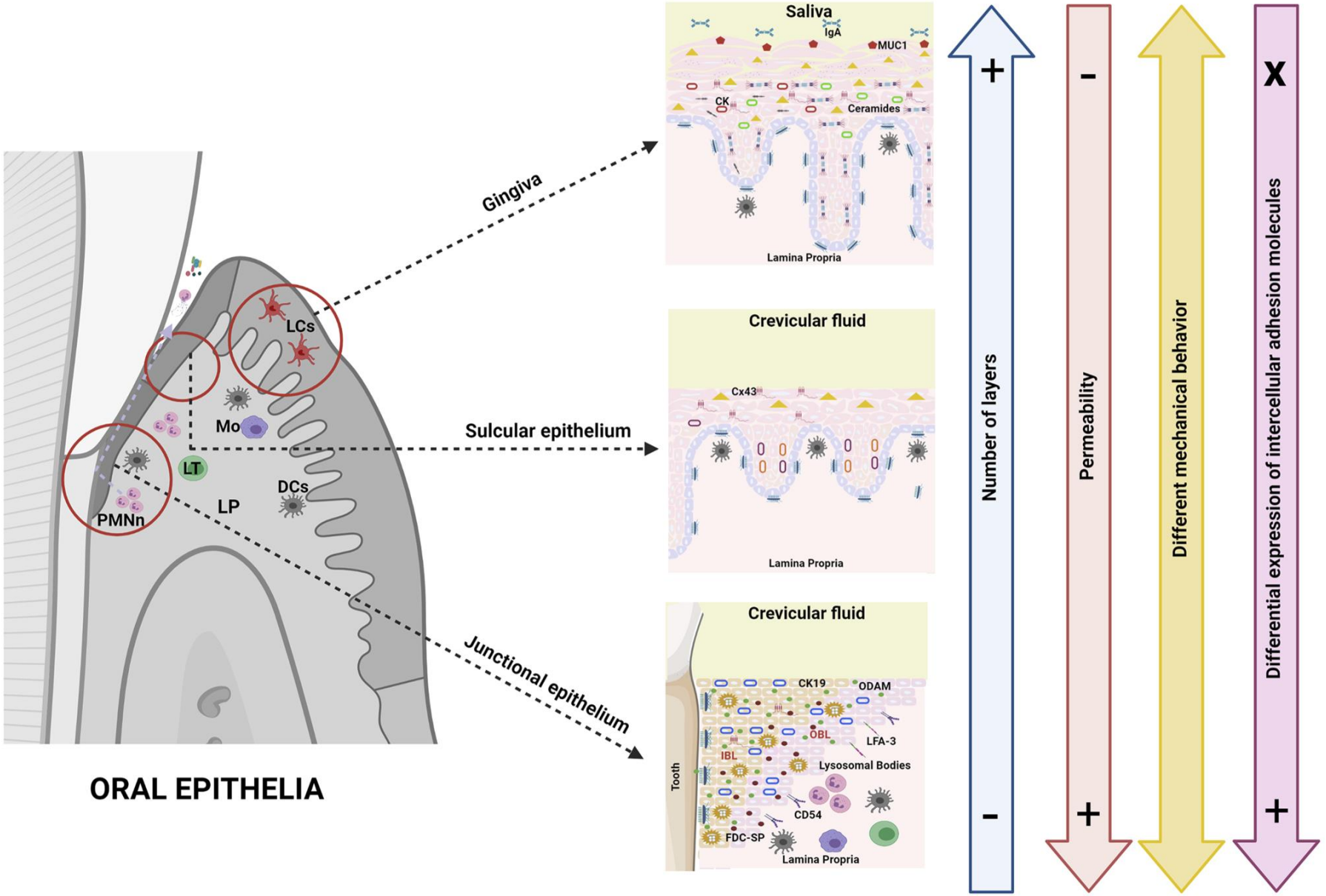
B Zellen: meistens IgA+, einige IgG+

Mündliche epitheliale Barrieren



Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. Moutsopoulus N et al. Trends Immunol 2018

Mündliche epitheliale Barrieren



Oral versus Gastrointestinal Mucosal Immune Niches in Homeostasis and Allostasis. Suarez LJ et al. Front Immunol 2021.

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$^+$ 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

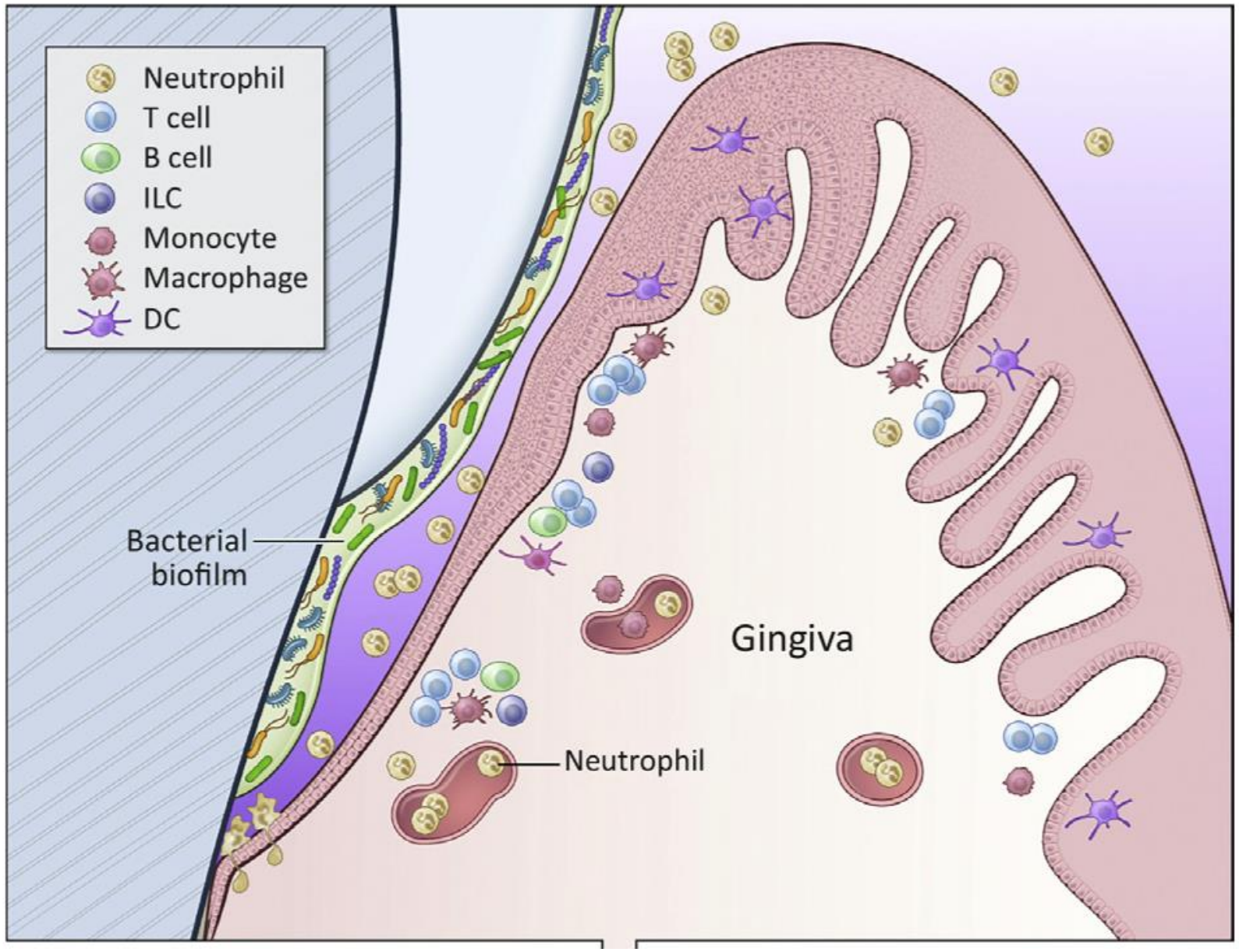
Cathelicidine
zerstört Bakterienmembran, bindet LPS

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)



Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. Moutsopoulus N et al. Trends Immunol 2018

Zahnfleichsulkusflüssigkeit (GCF)

Exudat der Zahnfleischkapillaren

Akkumuliert sich um den Hals der Zähne

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

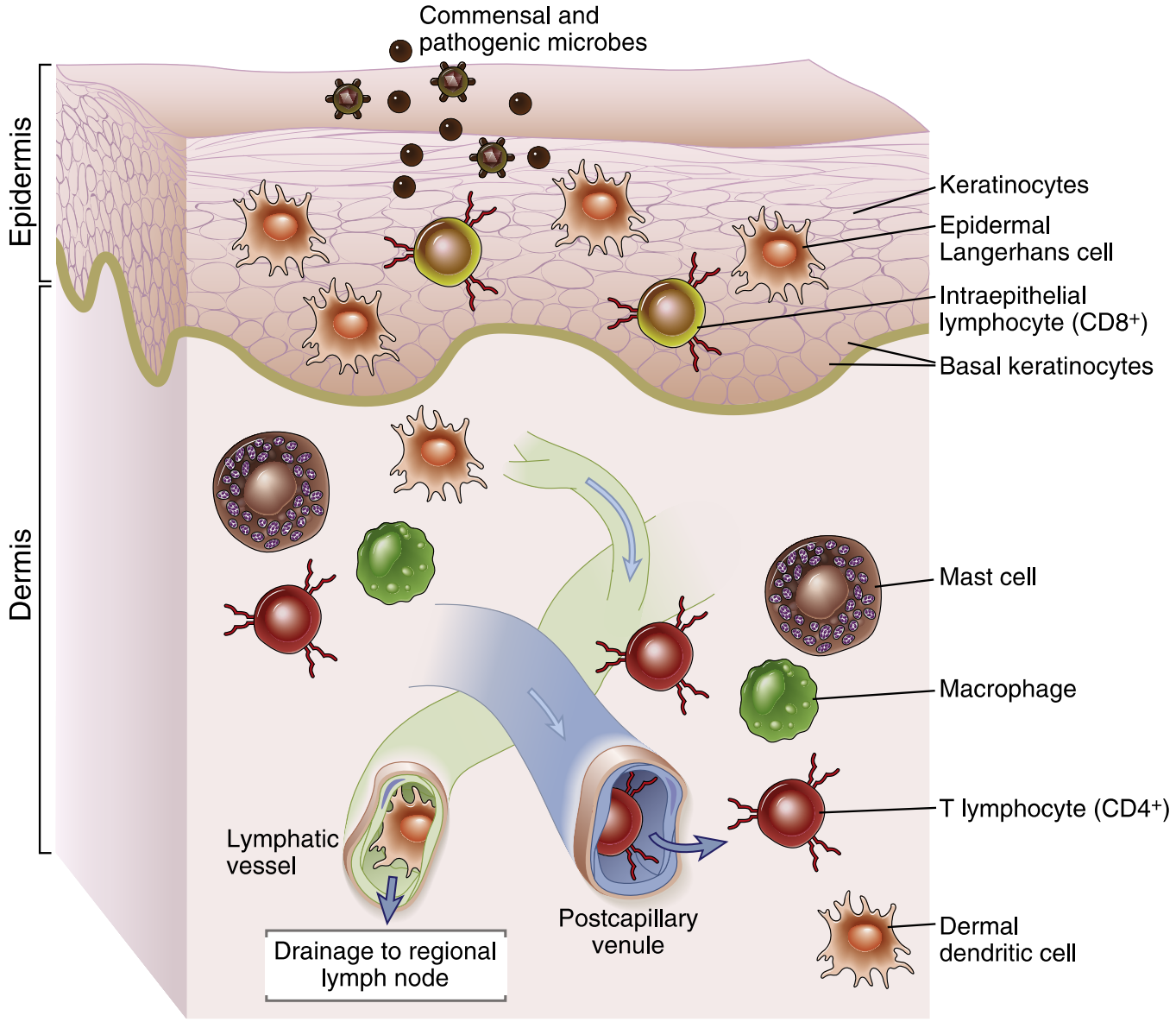
Inhalt:

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

zelluläre Komponenten: Leukozyten, Lymphozyten

Funktion: Reinigt den Spalt zwischen Zahn und Zahnfleischepithel

Kutanes Immunsystem



$2m^2$
$\sim 2x10^{10}$ Lymphozyten
Physische Barriere

Sonnenbrand
Mikroben
Traumata

Fig 14-9

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

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 $CD8^+$ or γδ T cells

Dermal: $CD4^+$ (T_H1, T_H2, T_H17, T_{reg}), mostly memory T cells

Homing zur Haut

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

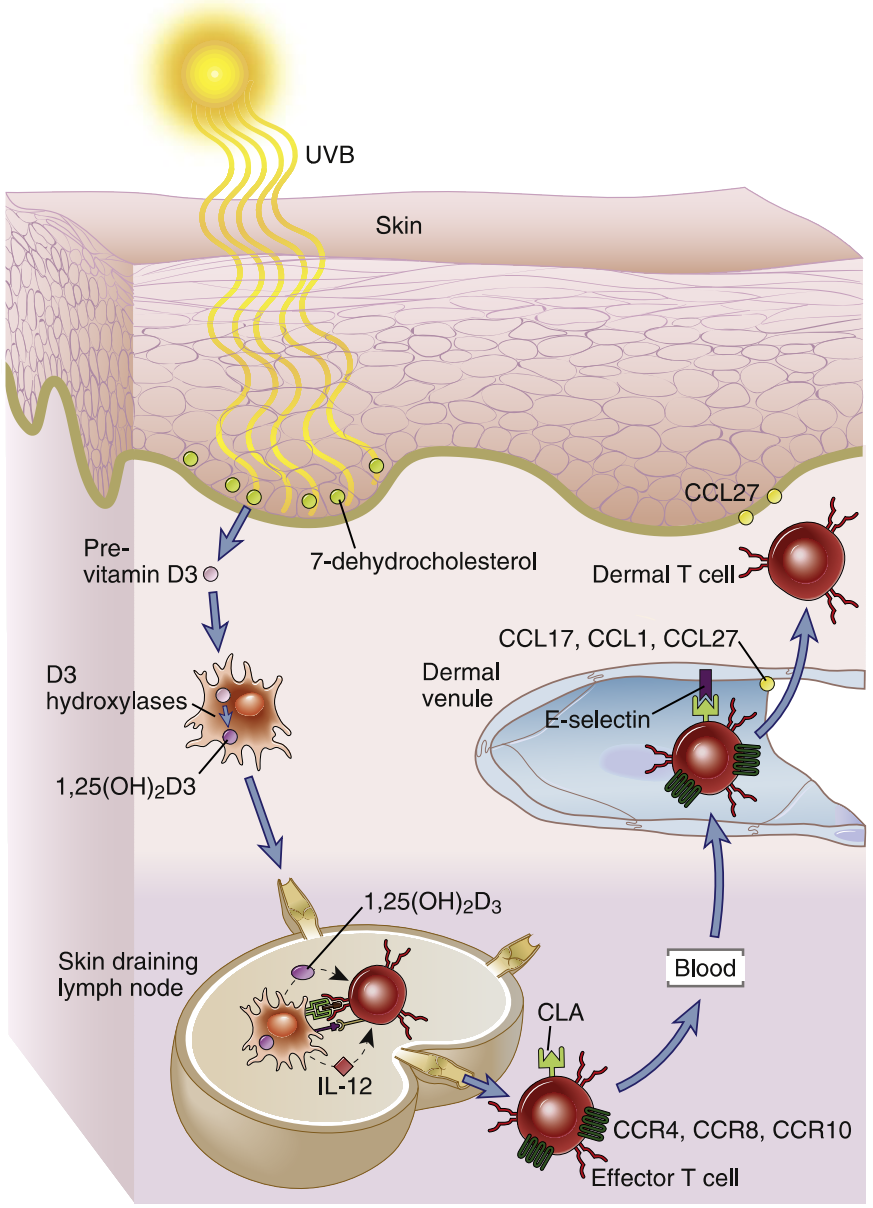


Fig 14-9

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

Dichotomy of the immune systems

