

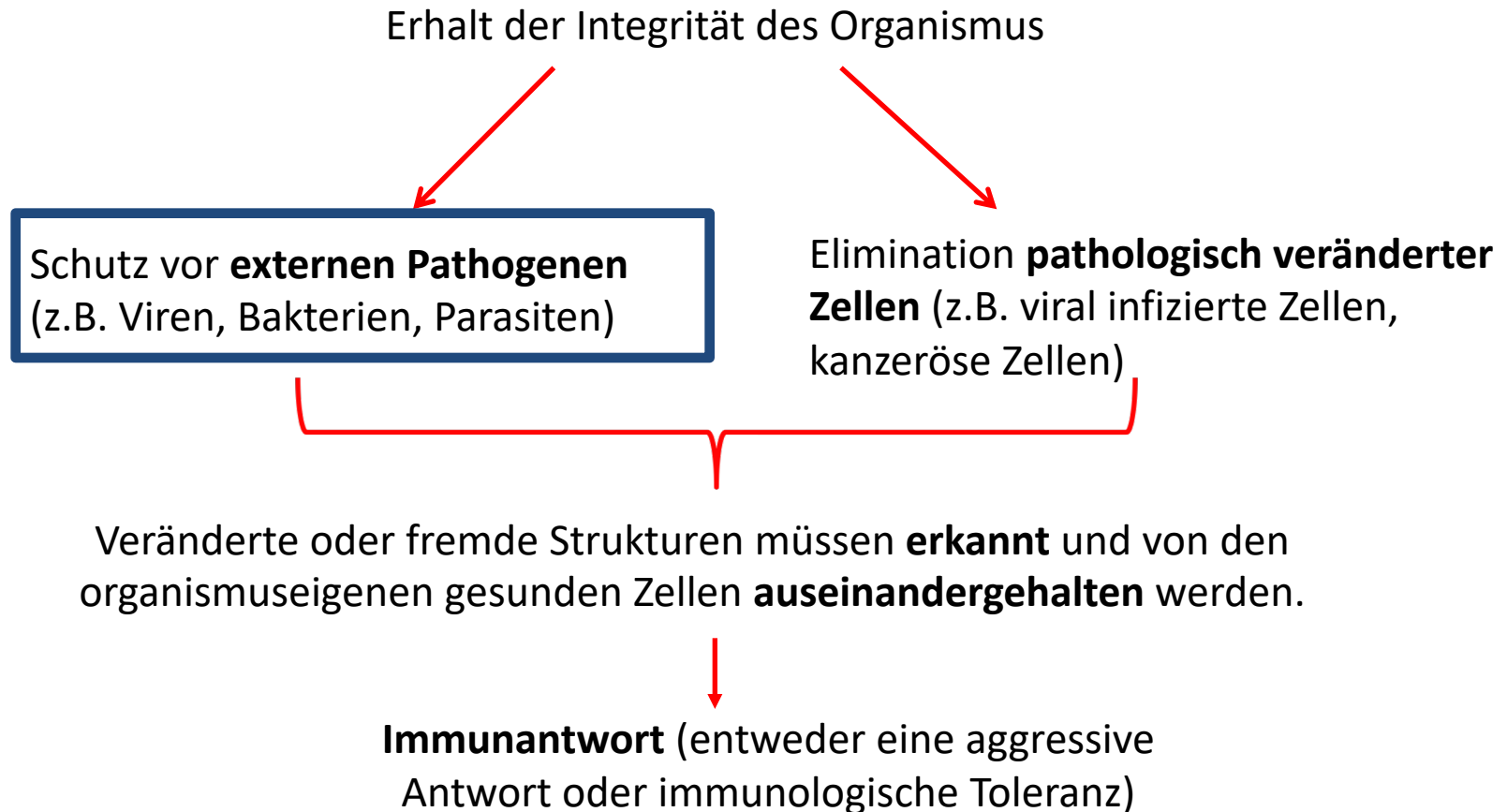
Grundlagen der Immunologie

17-18. Vorlesung

Effektormechanismen der zellvermittelten Immunität (CMI):

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

Hauptaufgaben des Immunsystems

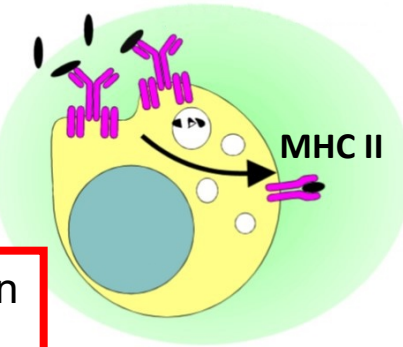
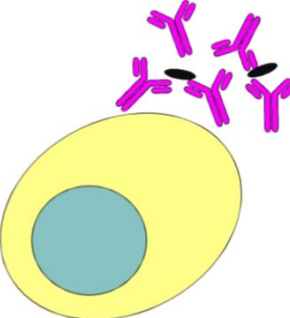
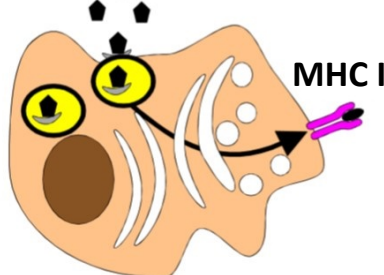
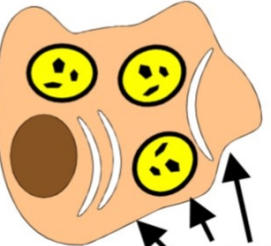
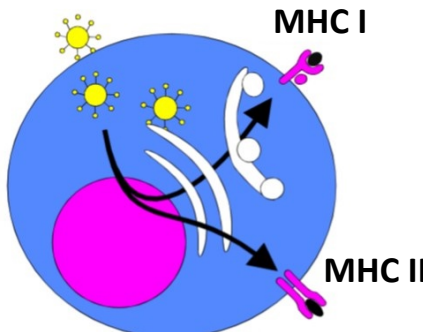
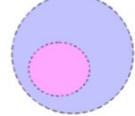
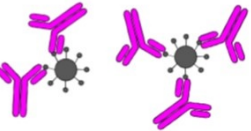


ACHTUNG! Die **Namen einiger Pathogene** werden auf den nächsten Folien gezeigt. Sie **müssen diese nicht** für die Immunologieprüfung **lernen**. Konzentrieren sie sich auf die Mechanismen die präsentiert werden.

Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

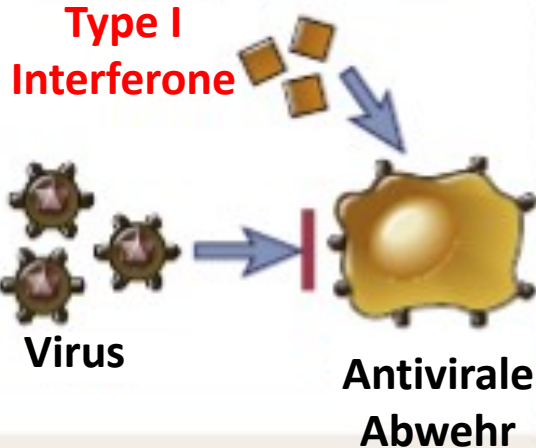
- Mykobakterium tuberculosis
- Mykobakterium leprae
- Salmonella typhimurium
- Listeria spp.
- Yersinia pestis
- Legionella pneumophila
- Leishmania spp.
- Histoplasma
- Trypanosoma

- 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 

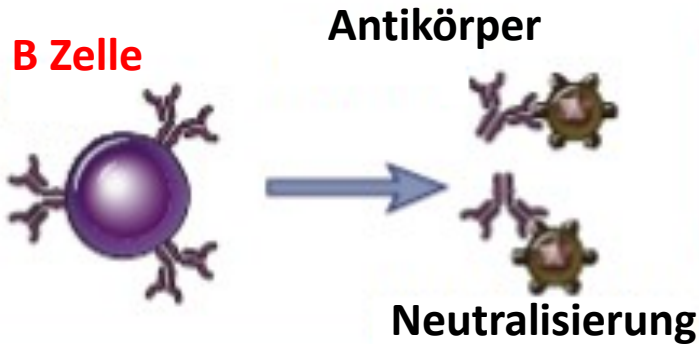
Immunantwort gegen Viren

ANGEBOREN



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

ADAPTIV



Verhindern der Infektion anderer Zellen



Tötet bereits infizierte Zellen

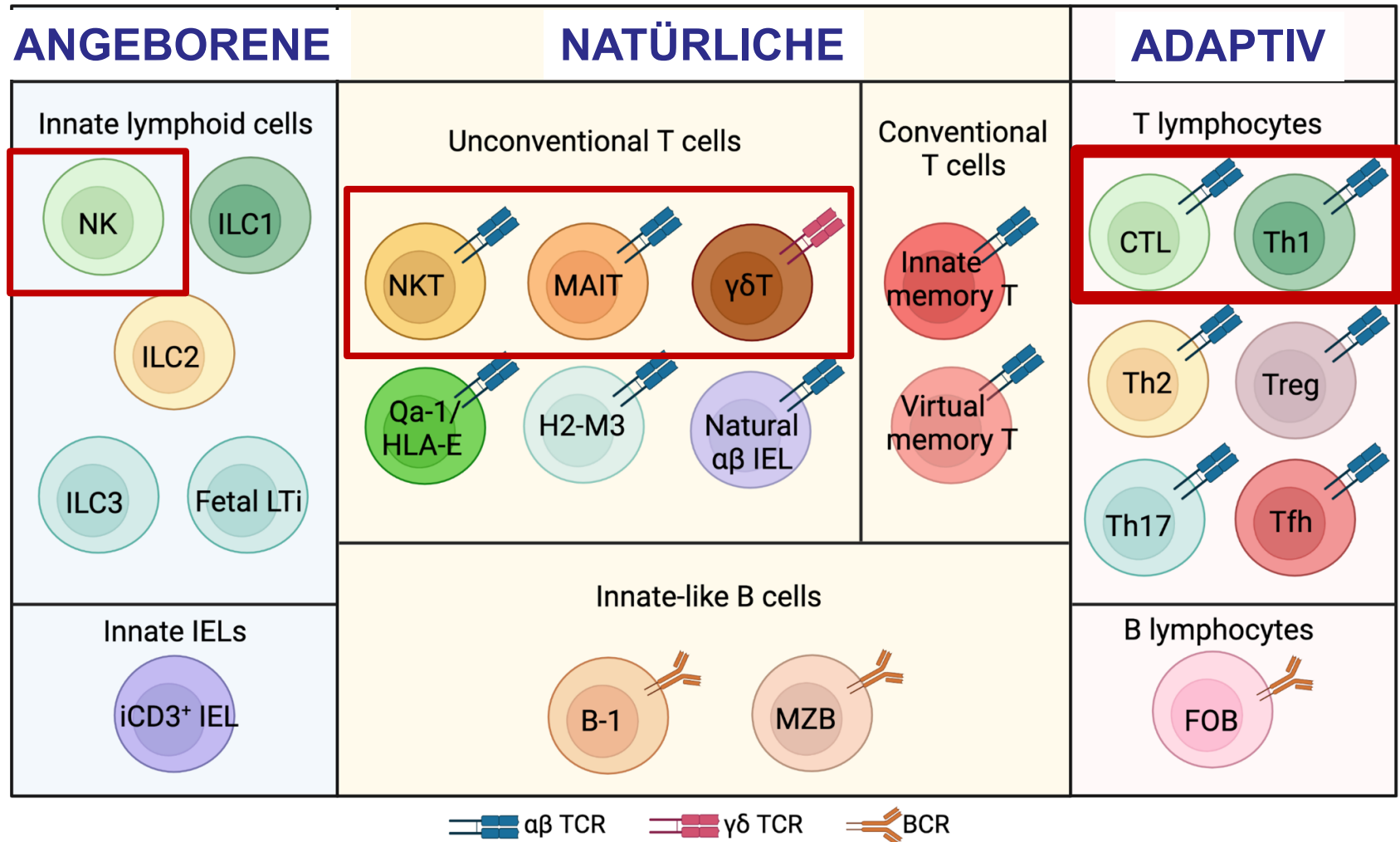
(virale Antigen durch MHC I präsentiert)

Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

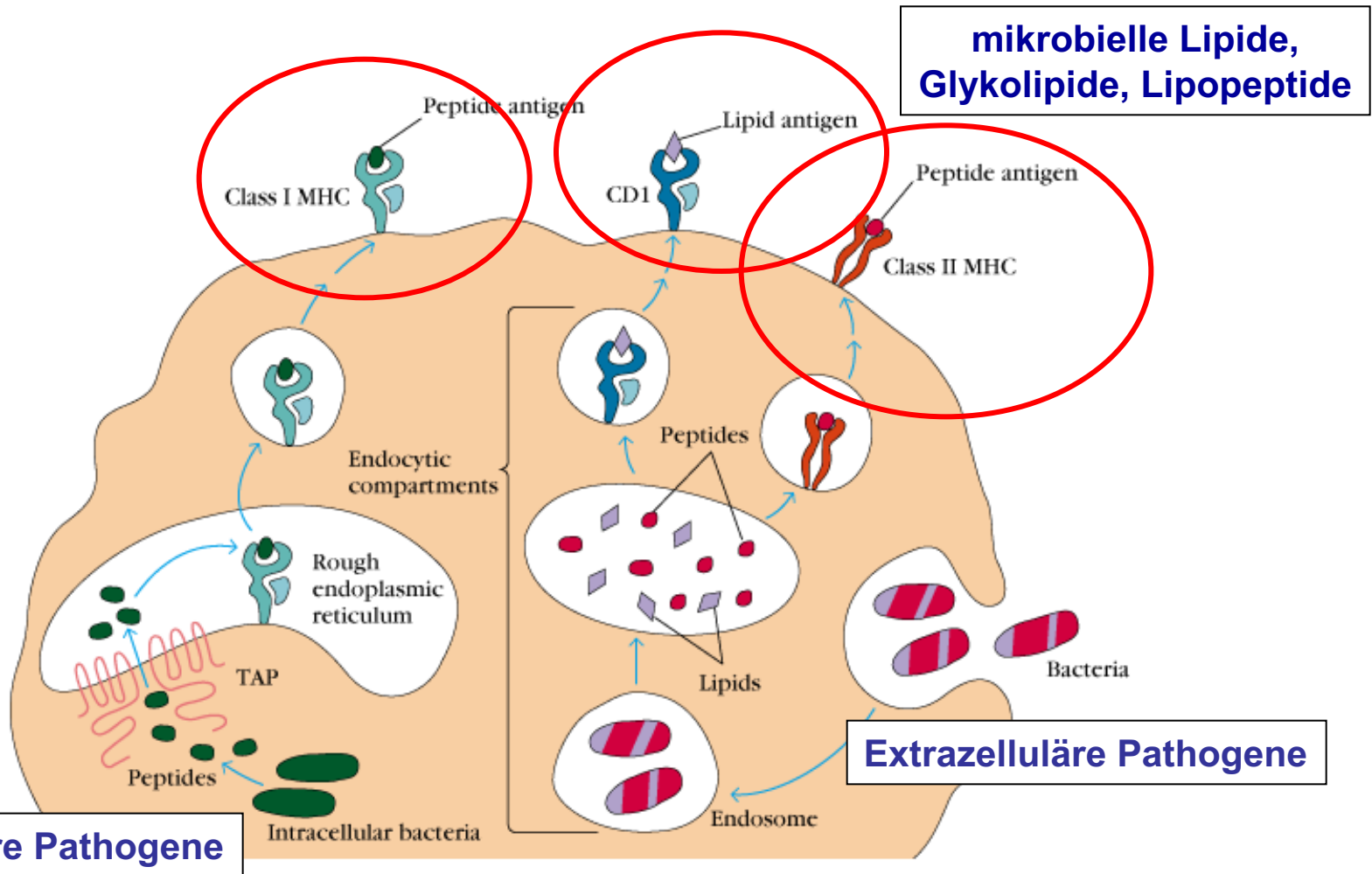
Zytotoxizität	Th1-vermittelte Makrophagenaktivierung
<u>Effektorzellen</u> sind mit direkter zytotoxischer Tätigkeit versehen: - CTL (CD8+ Tc), - $\gamma\delta$ T- Zellen - NK- Zellen, NK-T-Zellen - Makrophagen	<u>Effektorzellen</u> produzieren Zytokine: - Th1- Zellen: IL-2, INFγ, GM-CSF - Makrophagen: 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

Effektor Lymphozyten

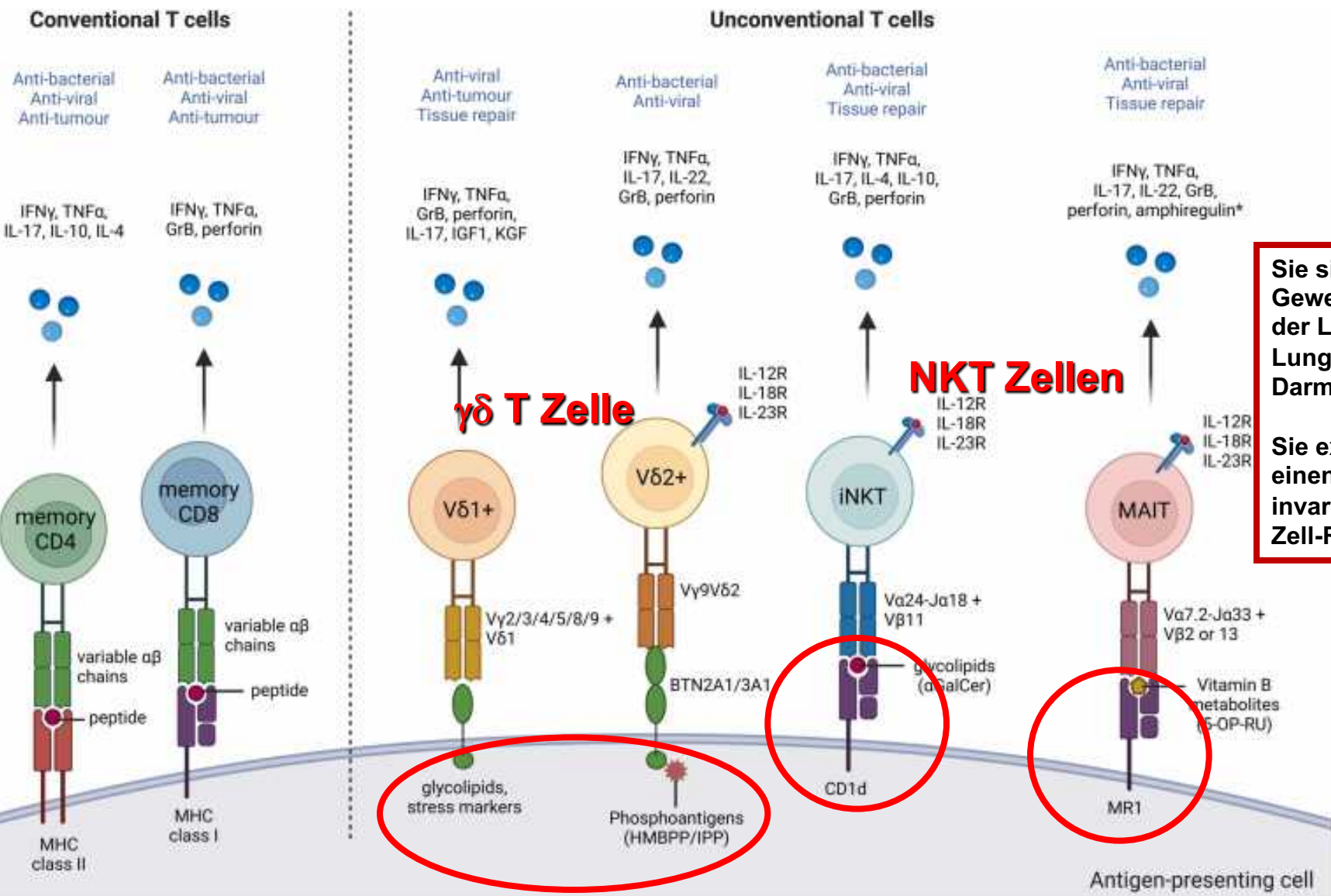
From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



Antigenpräsentation



Antigenerkennung von Nicht-Konventionelle T-Zellen



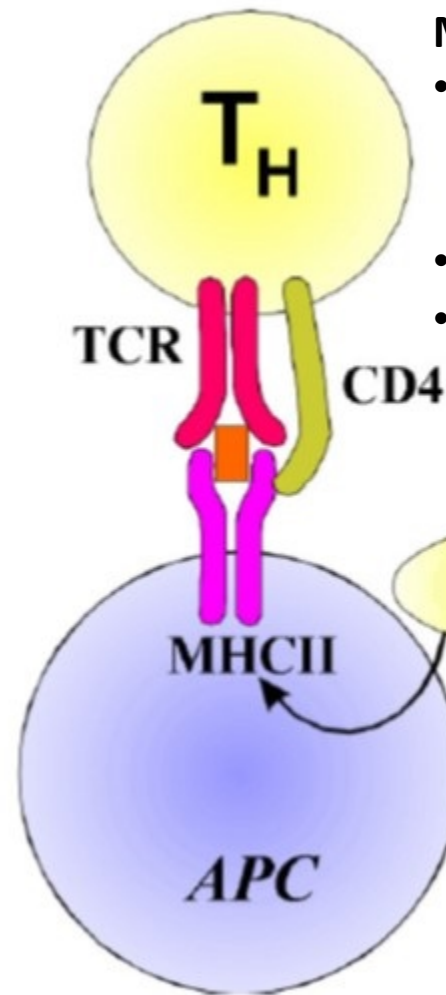
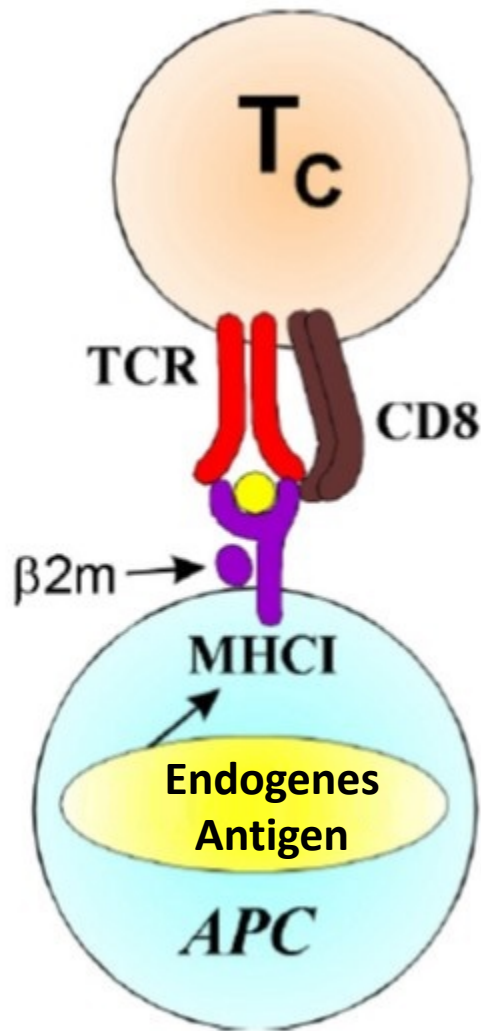
Sie sind in Geweben zb. in der Leber, der Lunge und dem Darm.

Sie exprimieren einen invarianten T-Zell-Rezeptor.

Zytotoxizität

CD8+ T-Zellen

Antigenerkennung der T Zellen

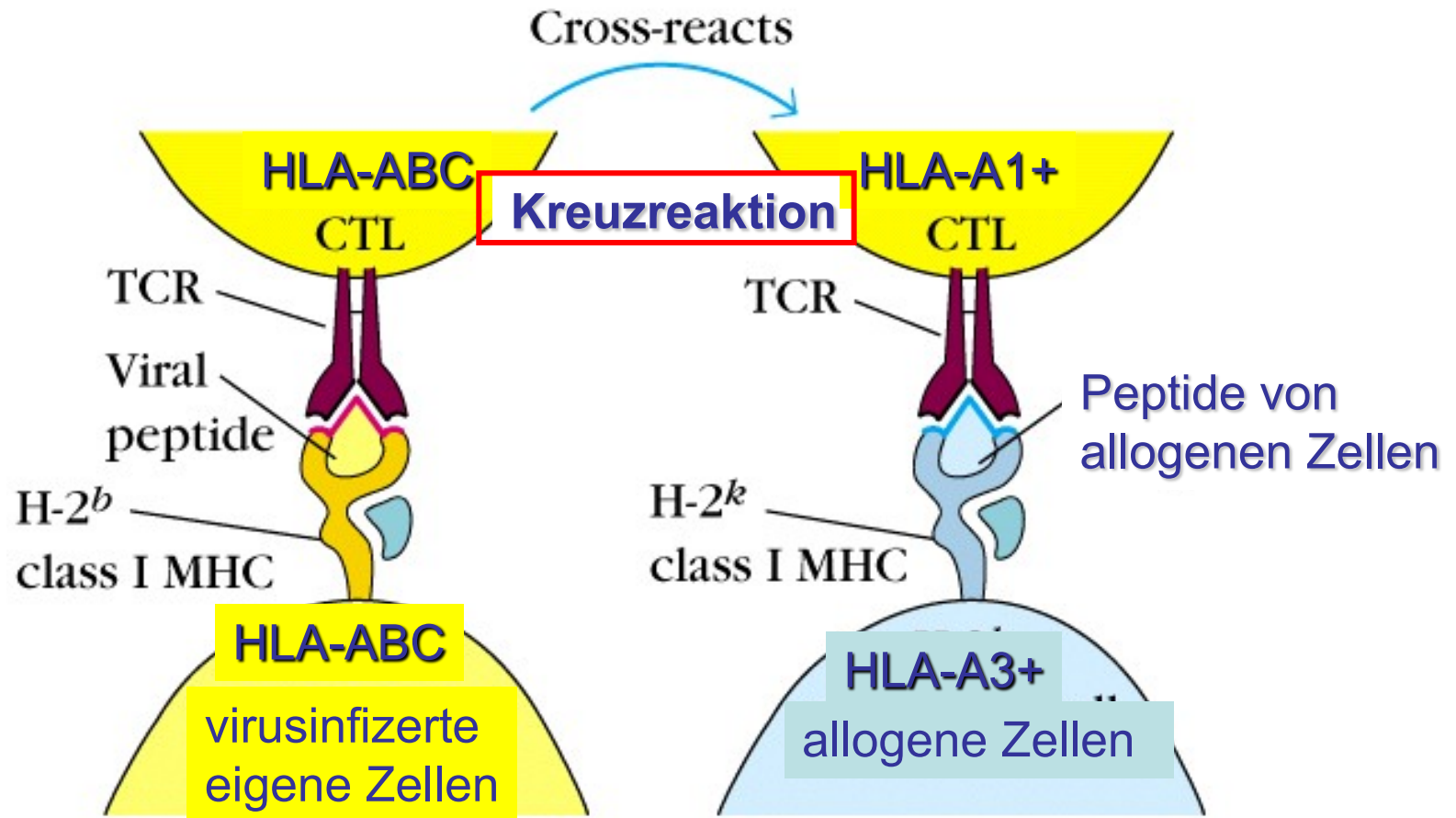


MHC Restriktion:

- 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

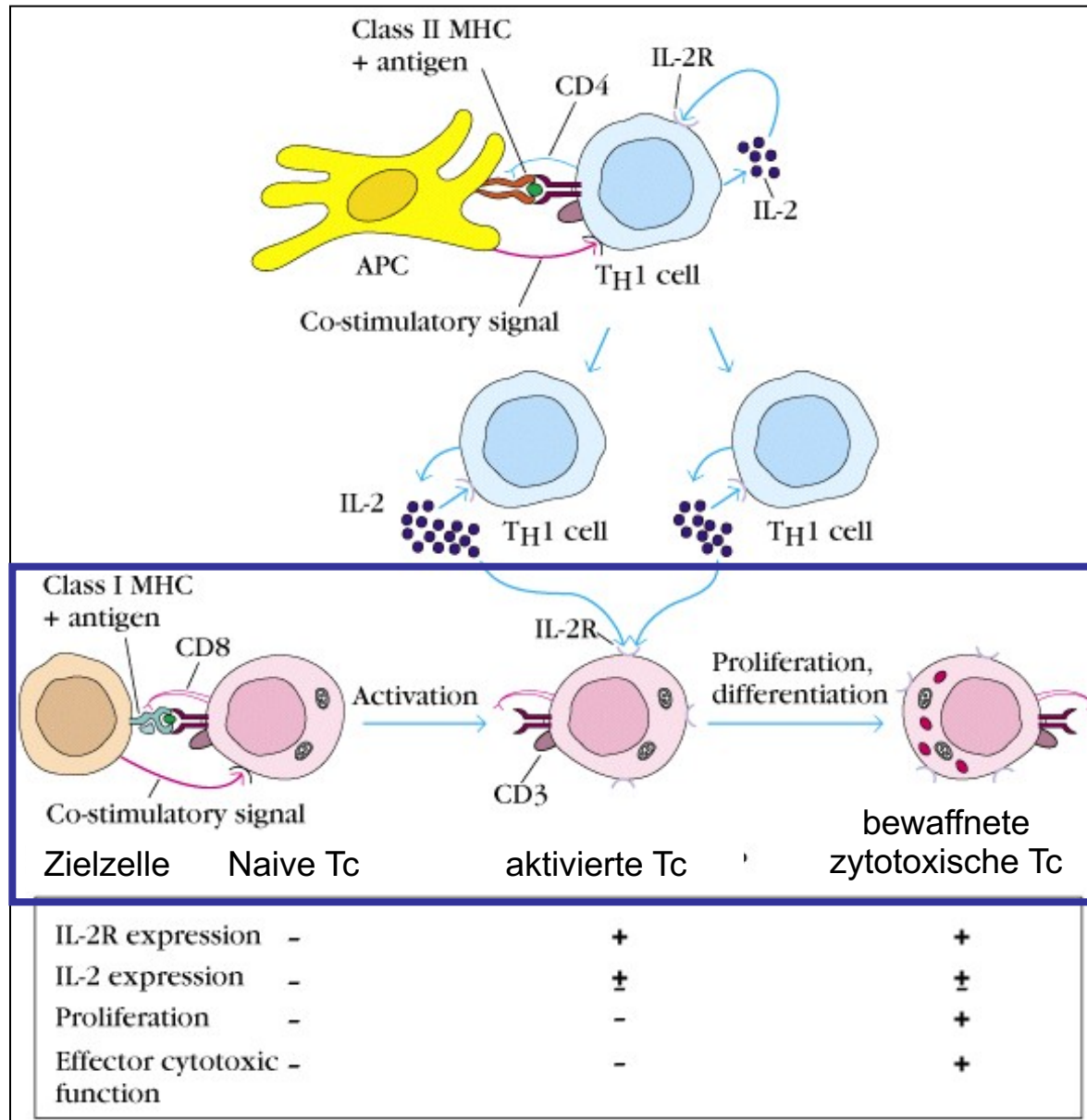


Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL

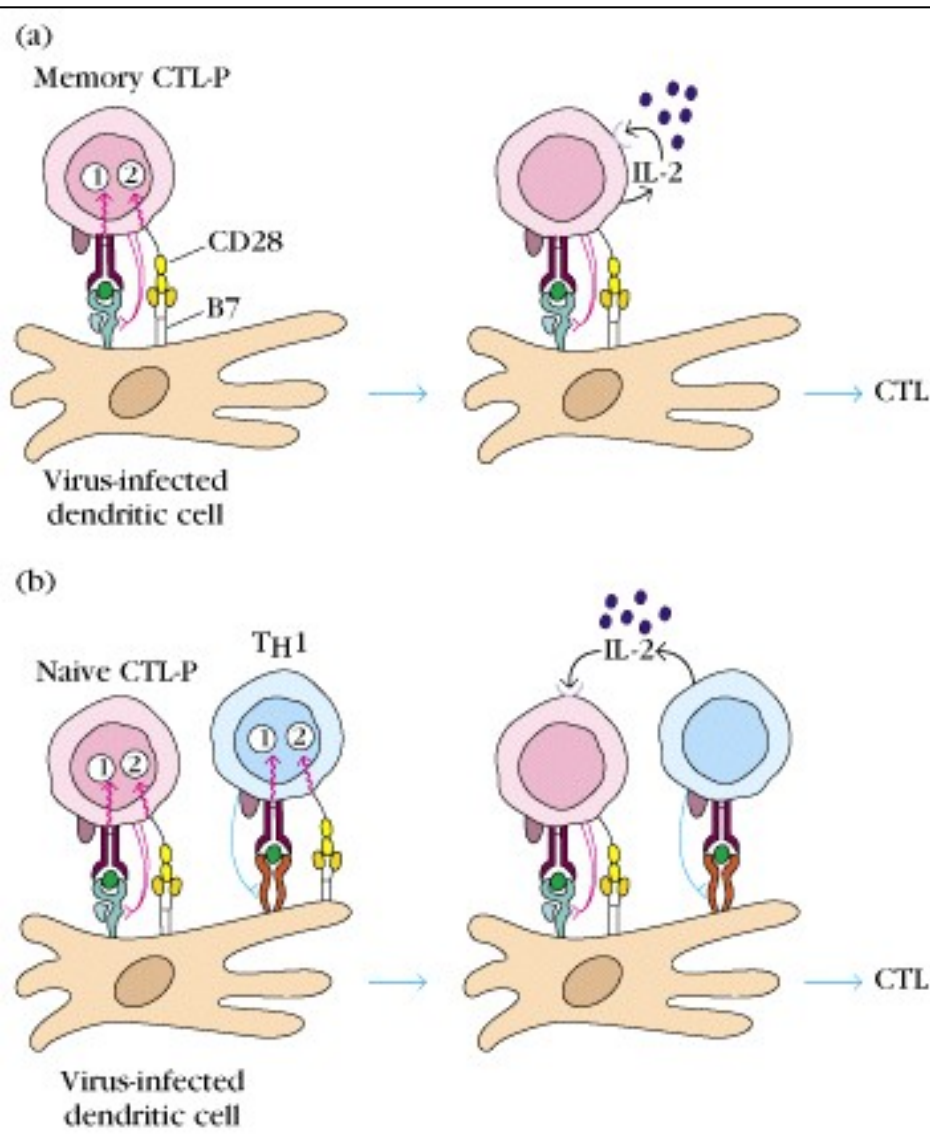
TcR $\alpha\beta$, CD8+ T-Zellen

MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

Die Entstehung der Effektor CD8+ T-Zellen: CTL



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

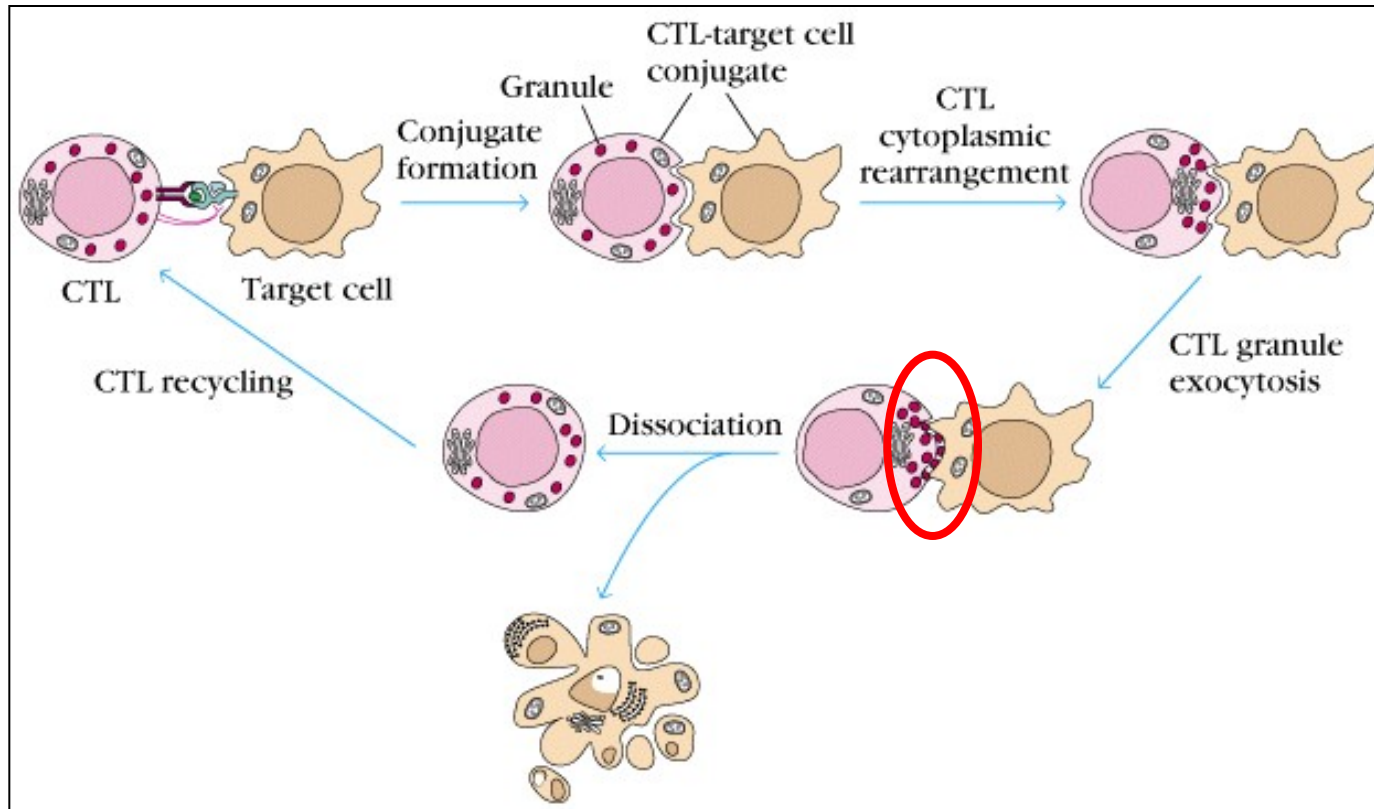


Gedächtnis-CTL: autokrine IL-2-Produktion

Naive CTL: Th1 sichert IL-2

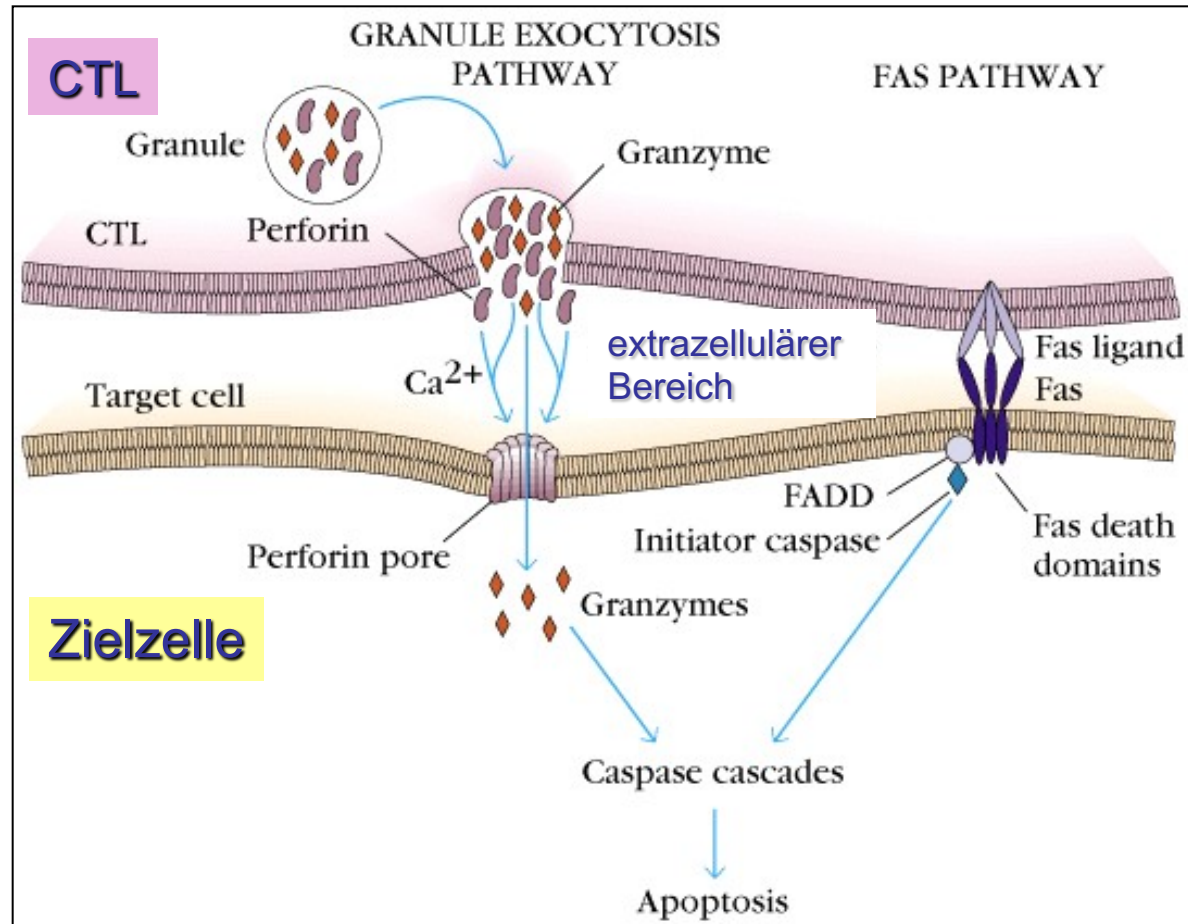
Apoptosis

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

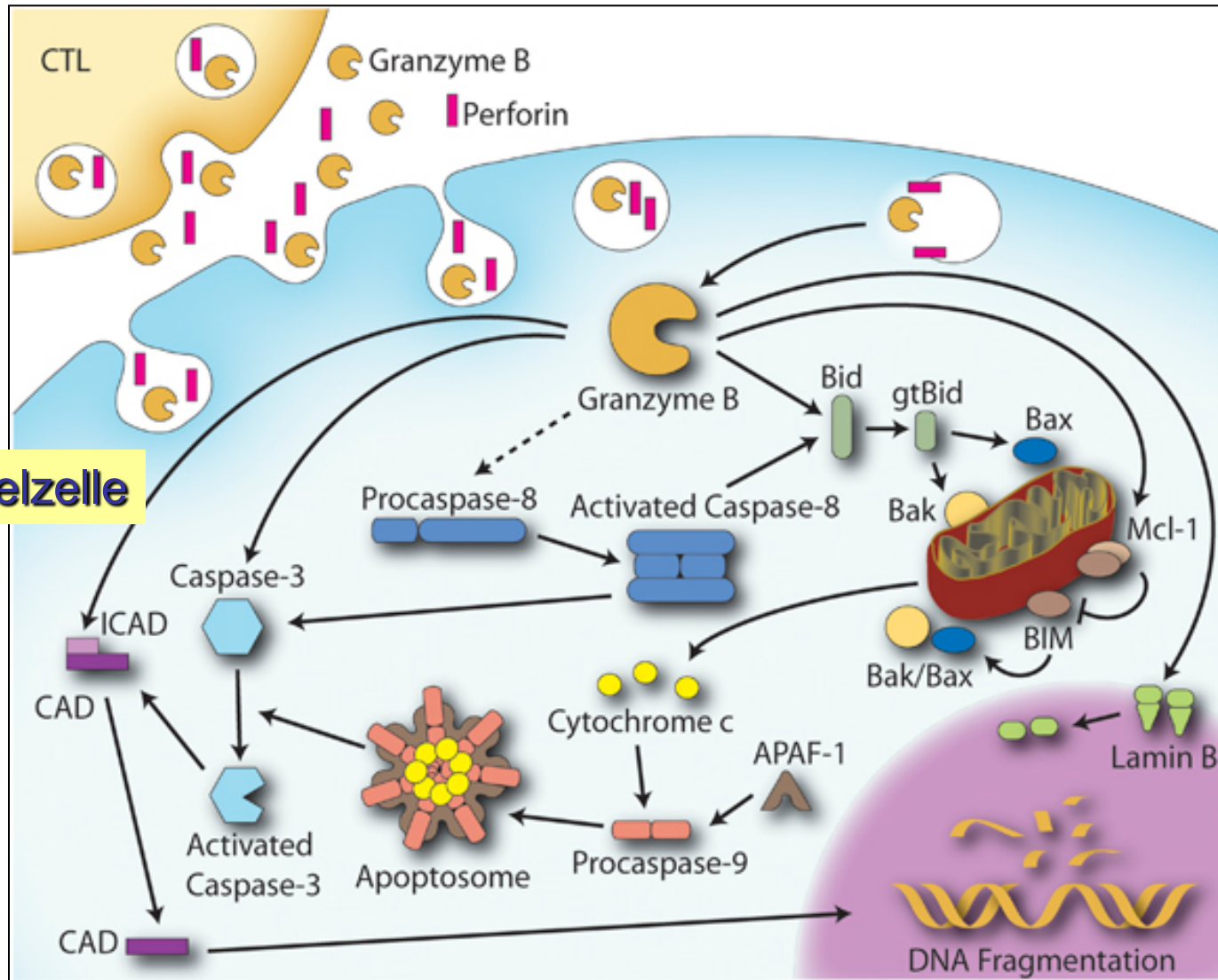
Zytotoxische T-Zellen können in den Zielzellen einen programmierten Zelltod herbeiführen



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

Sekretorischer Mechanismus der Zytolyse

APOPTOSIS



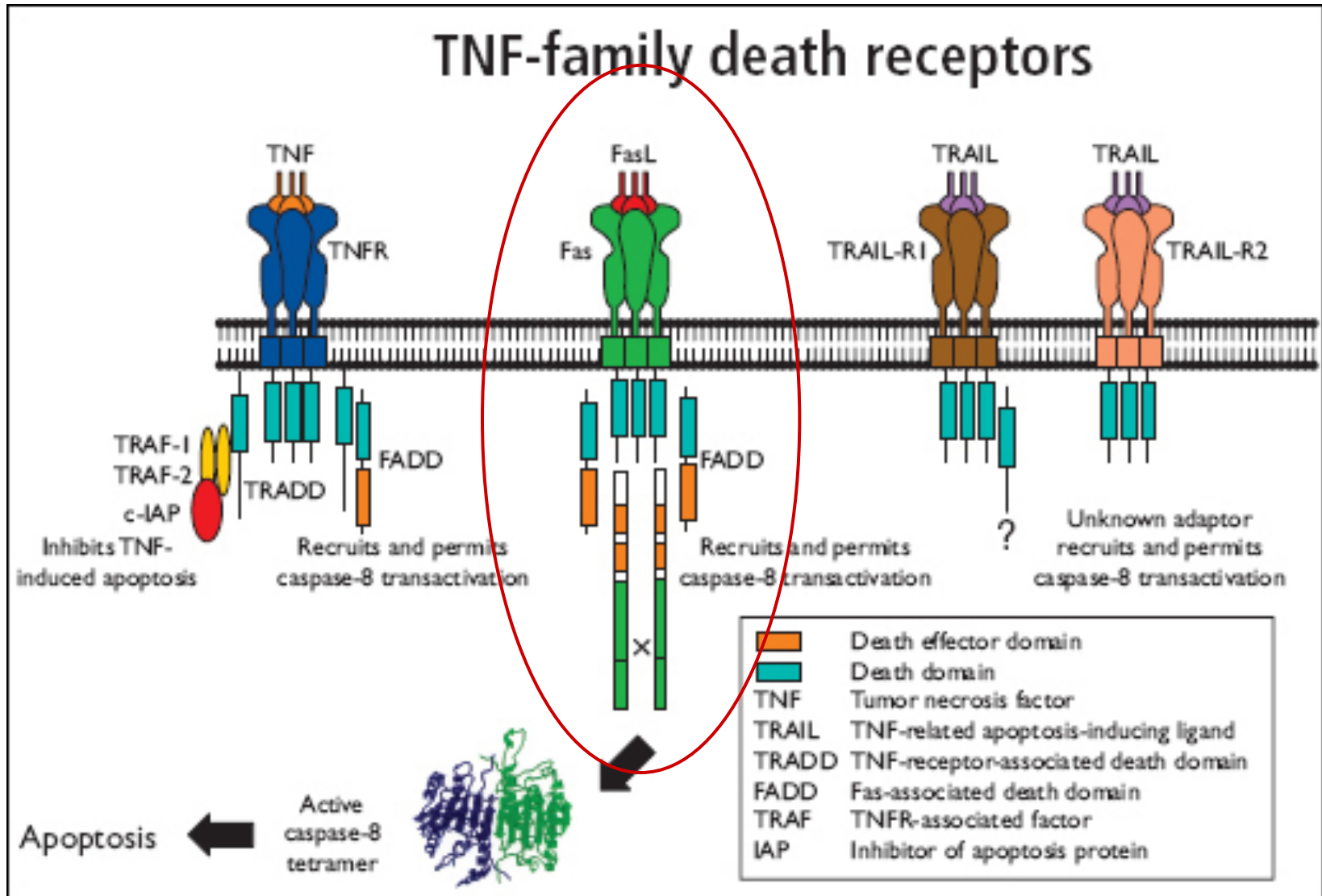
Granzyme B:

Induktion der
Apoptose

Granzyme A:

DNA-
Fragmentierung

Extrinsic Apoptosiswege



Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

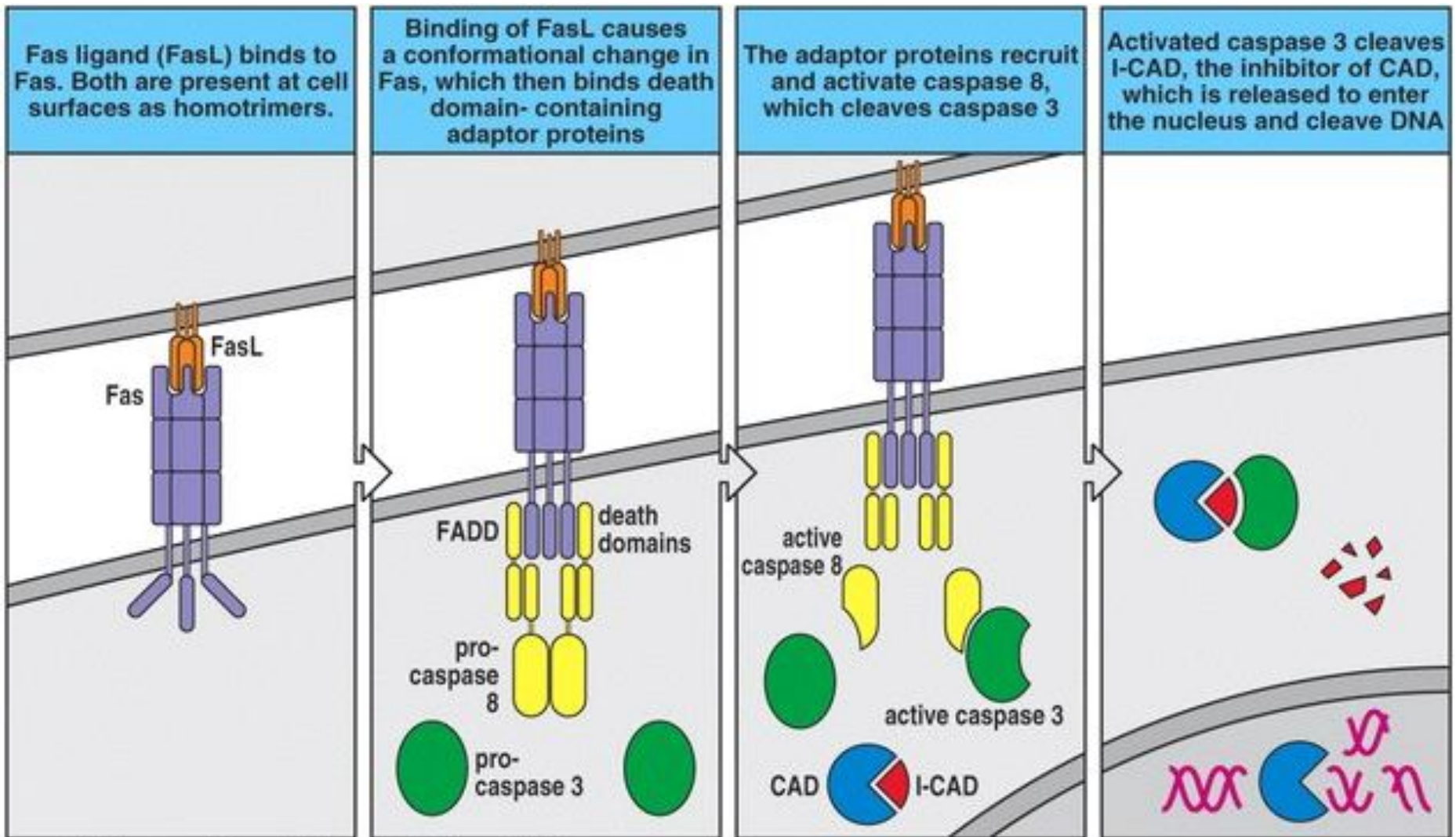


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

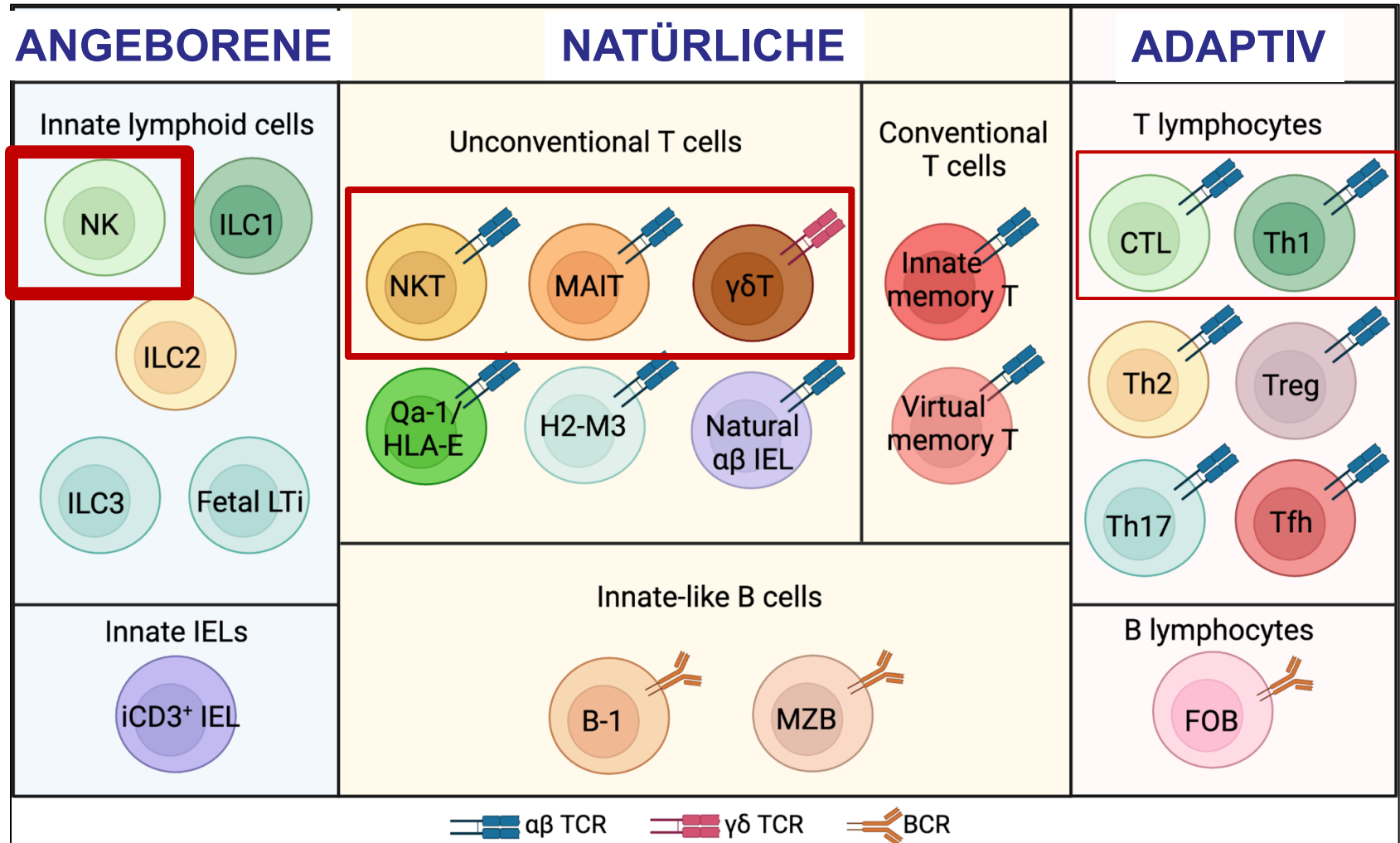
When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.

Zytotoxizität

NK-Zellen

Effektor Lymphozyten

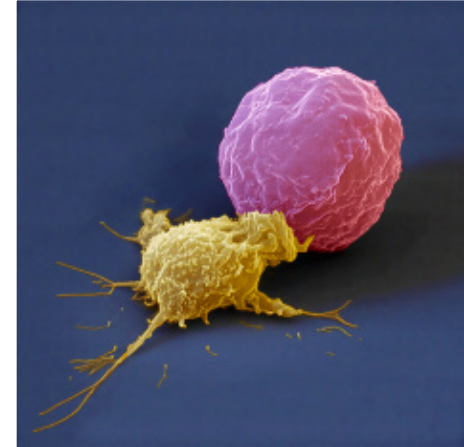
From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

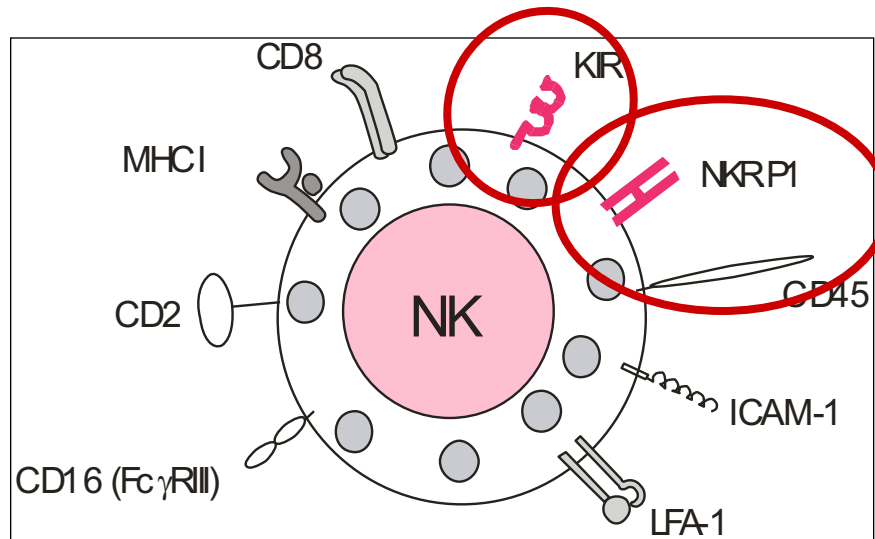
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,
CD16+ (Fc γ RIII) CD56+,
- Aktivierbar mit Zytokinen (INF α und β , IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: INF γ $\rightarrow$ 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:



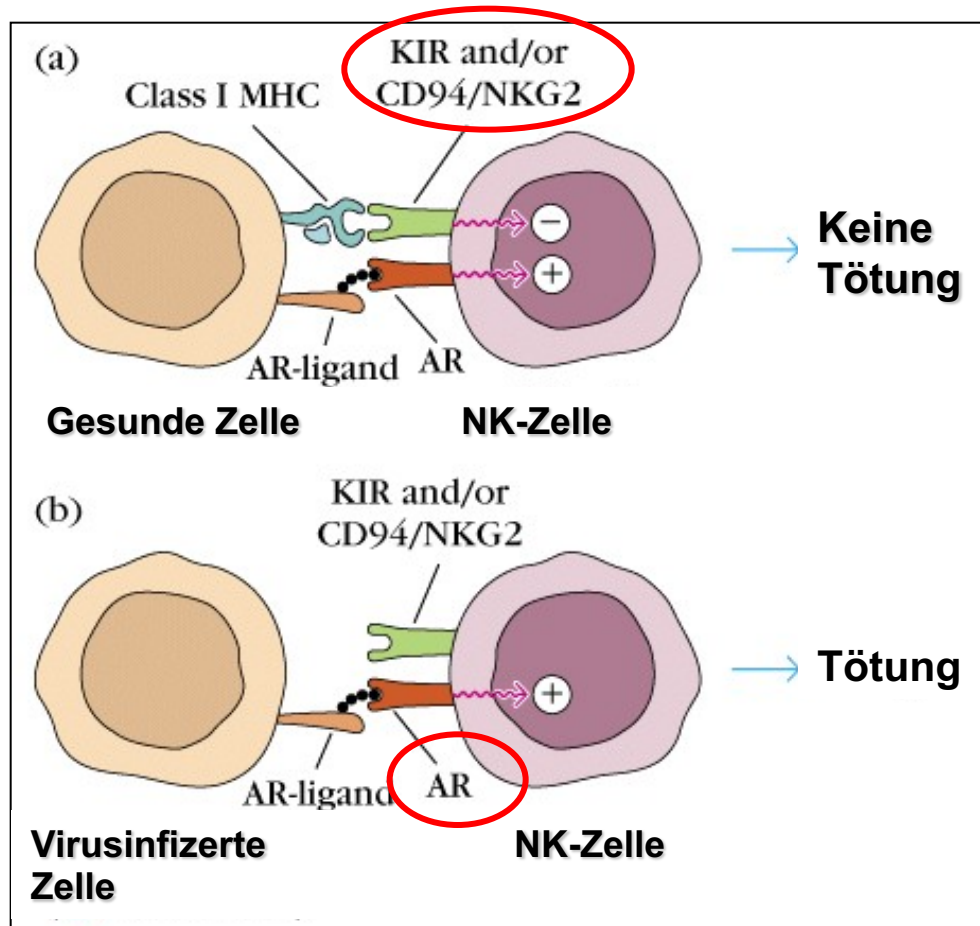
killerhemmende Rezeptoren (KIR): erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

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

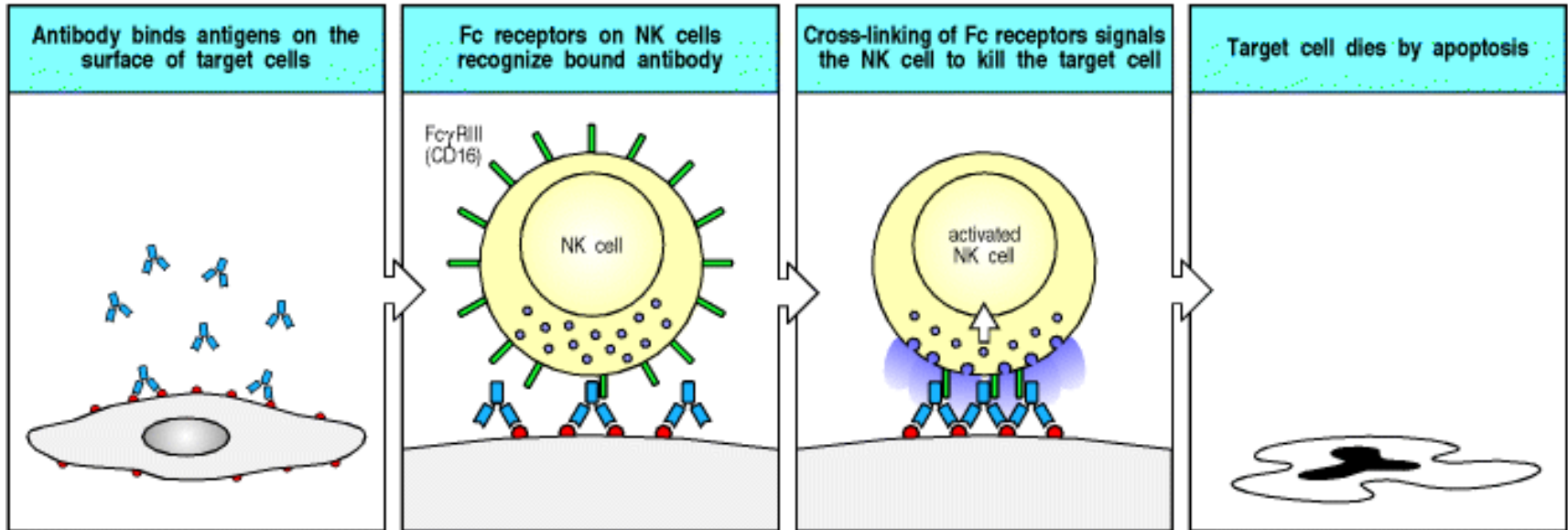


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

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

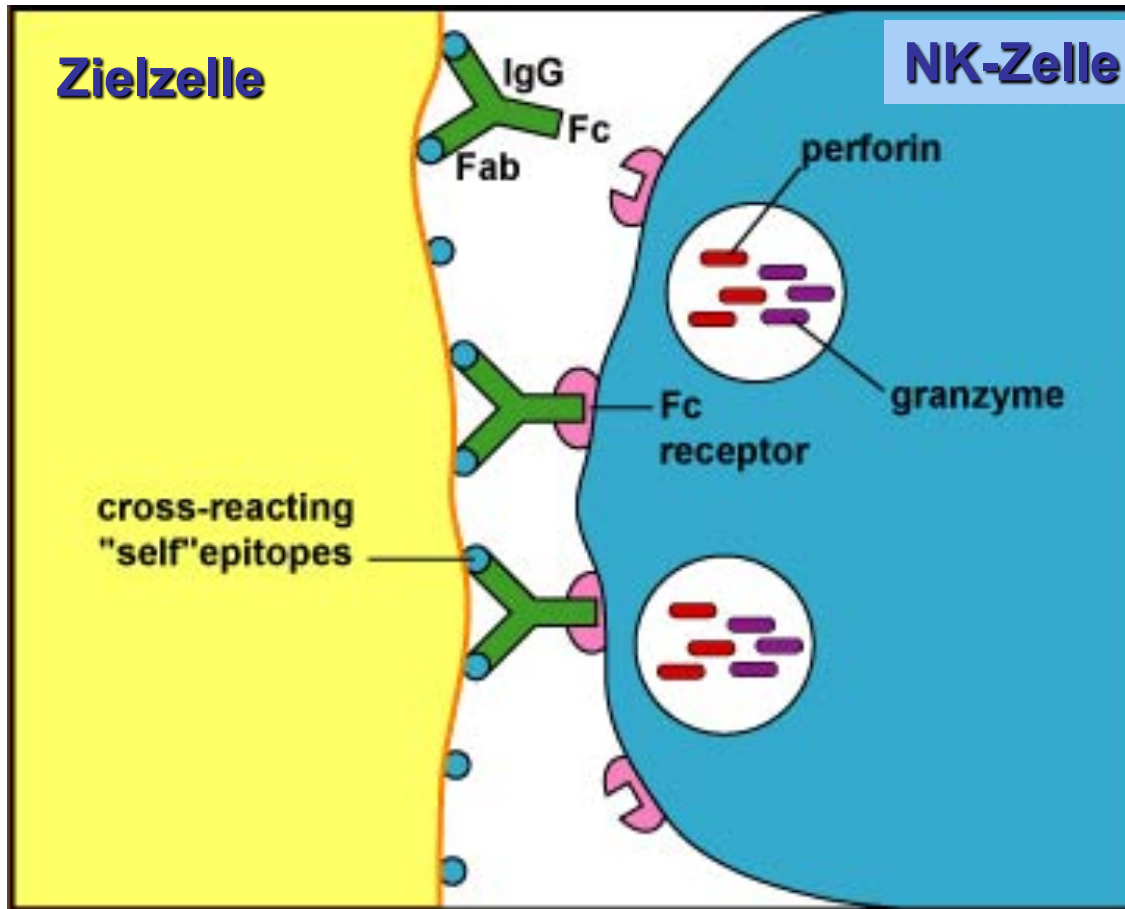
ADCC: IgG-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität



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

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

ADCC



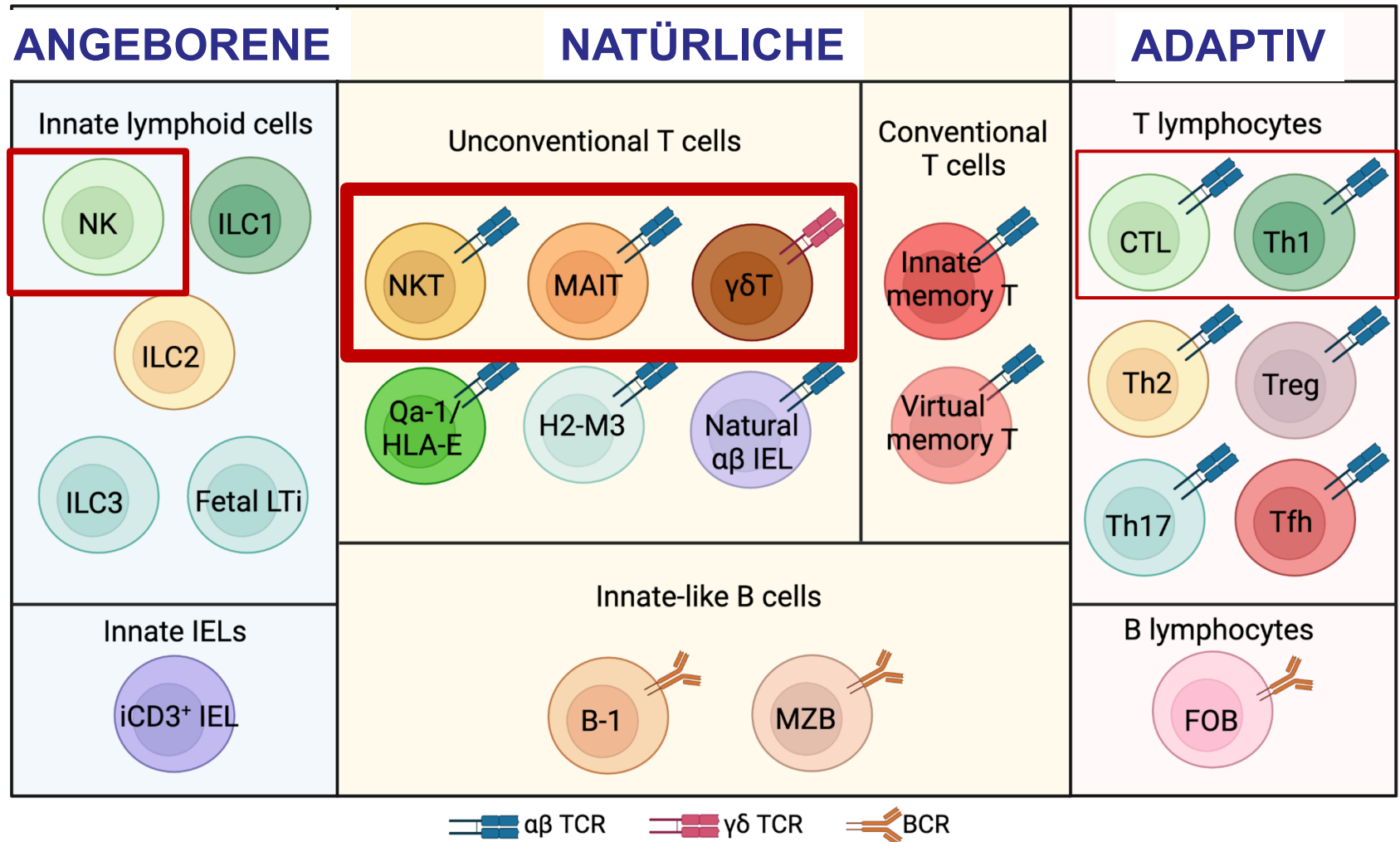
Dieselben löslichen zytotoxischen Effektorproteine wie bei den CTL
→ Perforin und Granzyme

Zytotoxizität

$\gamma\delta$ T- Zellen

Effektor Lymphozyten

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



$\gamma\delta$ T- Zellen

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

Bis zu 50% in epithelreichen Geweben, Körperoberflächen

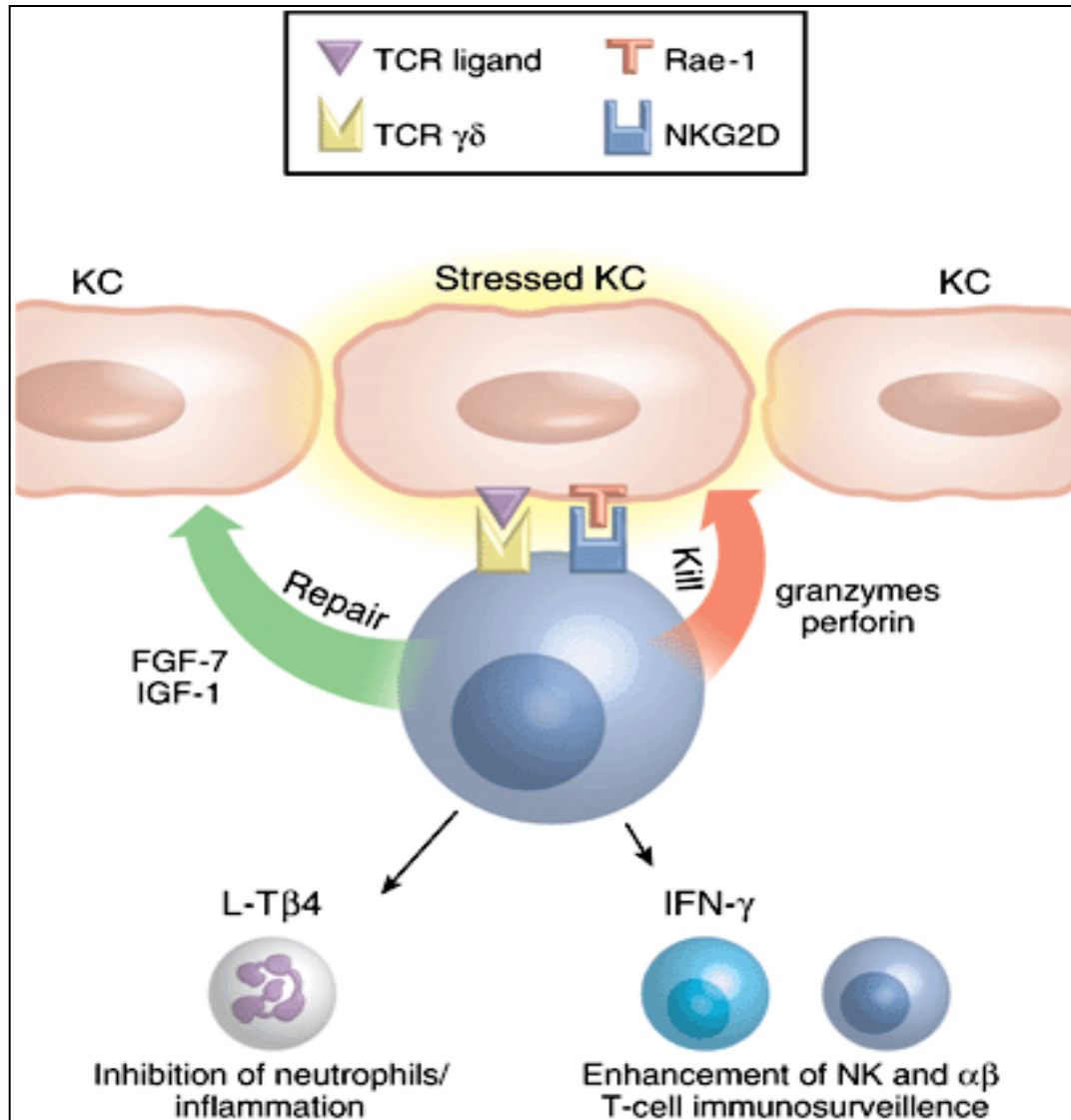
- **intraepidermale Lymphozyten:** CD4- und CD8-
- **intraepitheliale Lymphozyten:** CD8+
- werden beim embryonalen Leben produziert
- keine Rezirkulation,
- geringe TcR - Diversität → Gewebespezialisierung zur Erkennung bestimmter Antigene

Antigen Erkennung: - MHC-unabhängig, aber antigenspezifisch

Funktionen: „immunologische Überwachung der Körperoberflächen“

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

$\gamma\delta$ T- Zellen

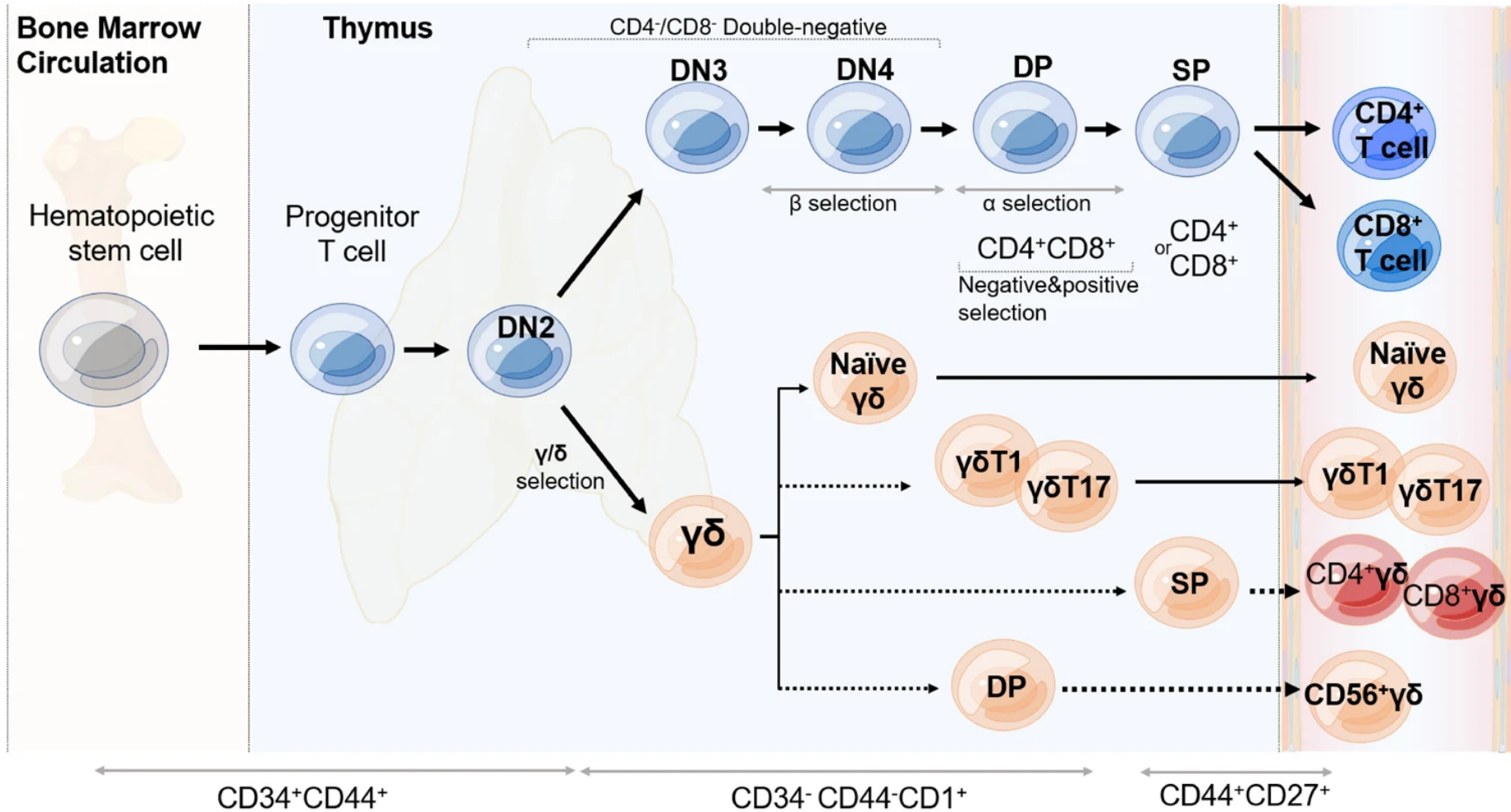


Die von Gamma-Delta-T-Zellen erkannten Antigene:

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

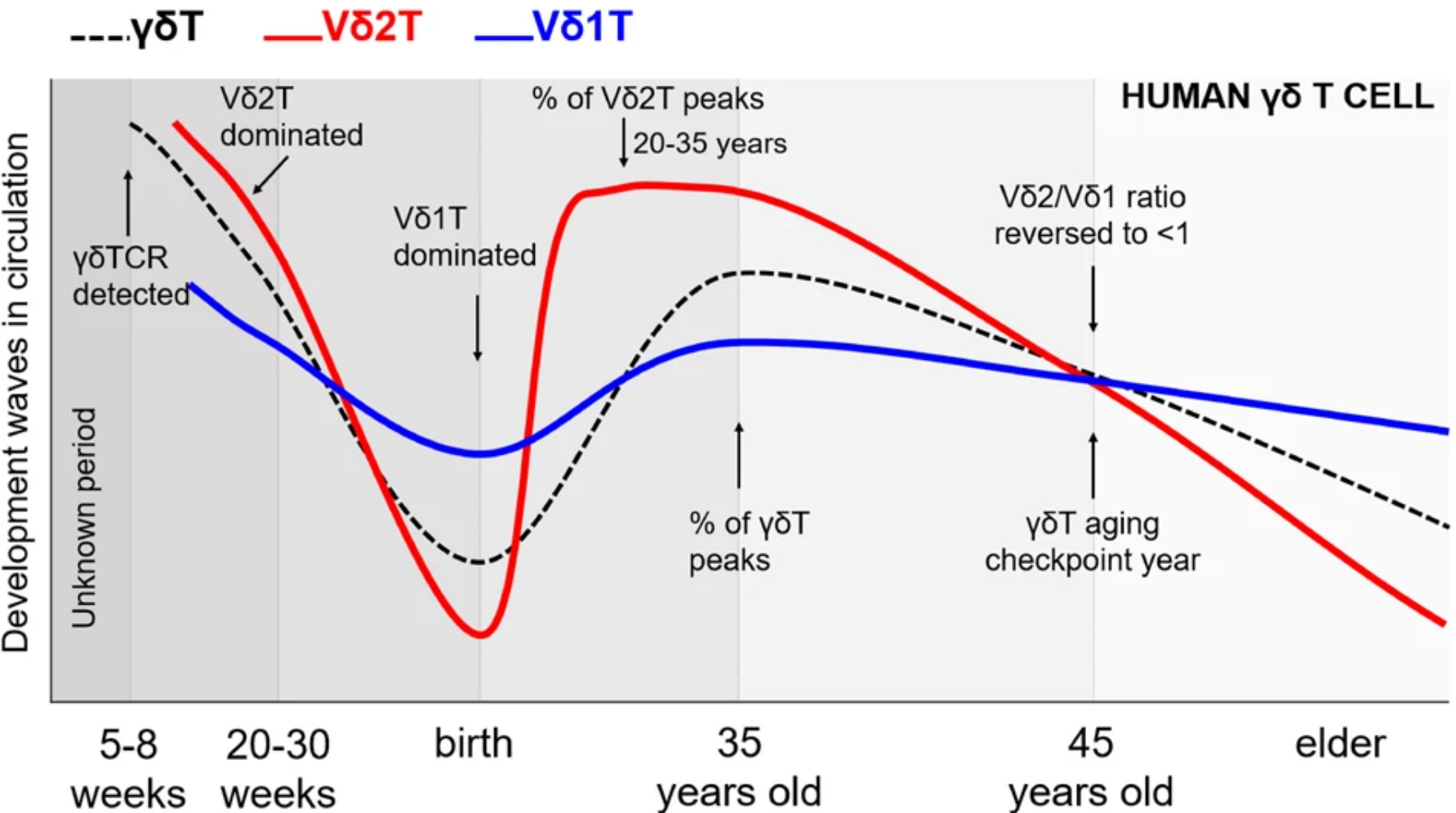
- Phospho-Liganden,
- Virusproteine,
- Hitzeschockproteine an der Zelloberfläche
- Induzierte Antigene:
- nicht-klassische MHC-Klasse-Ib-Moleküle (MICA, MICB)

$\gamma\delta$ T Zell Differenzierung in dem Thymus



In $\gamma\delta$ T cell development, Notch and strong TCR signaling required, but roles of IL7R signaling and transcriptional regulation network are not fully clear.

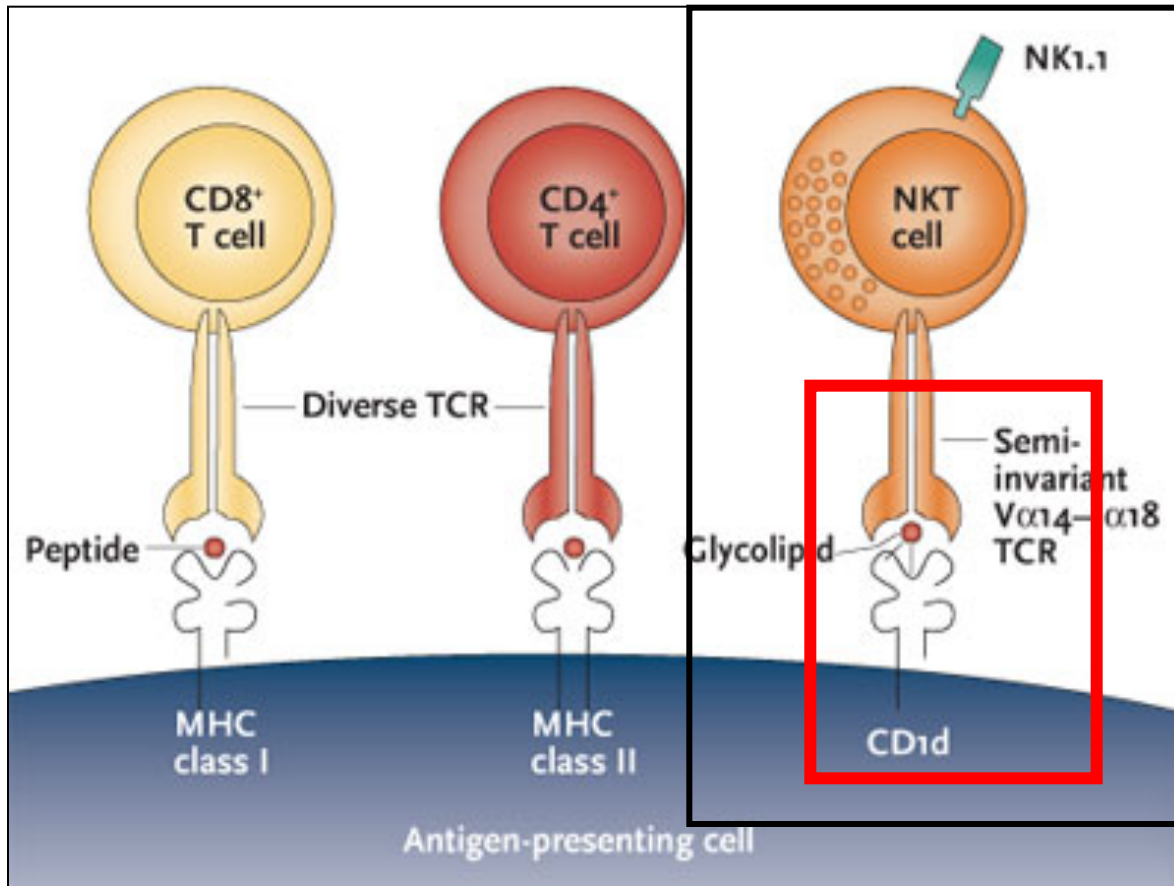
$\gamma\delta$ T-Zellen im Blut



Zytotoxizität

iNKT-Zellen

iNKT-Zellen

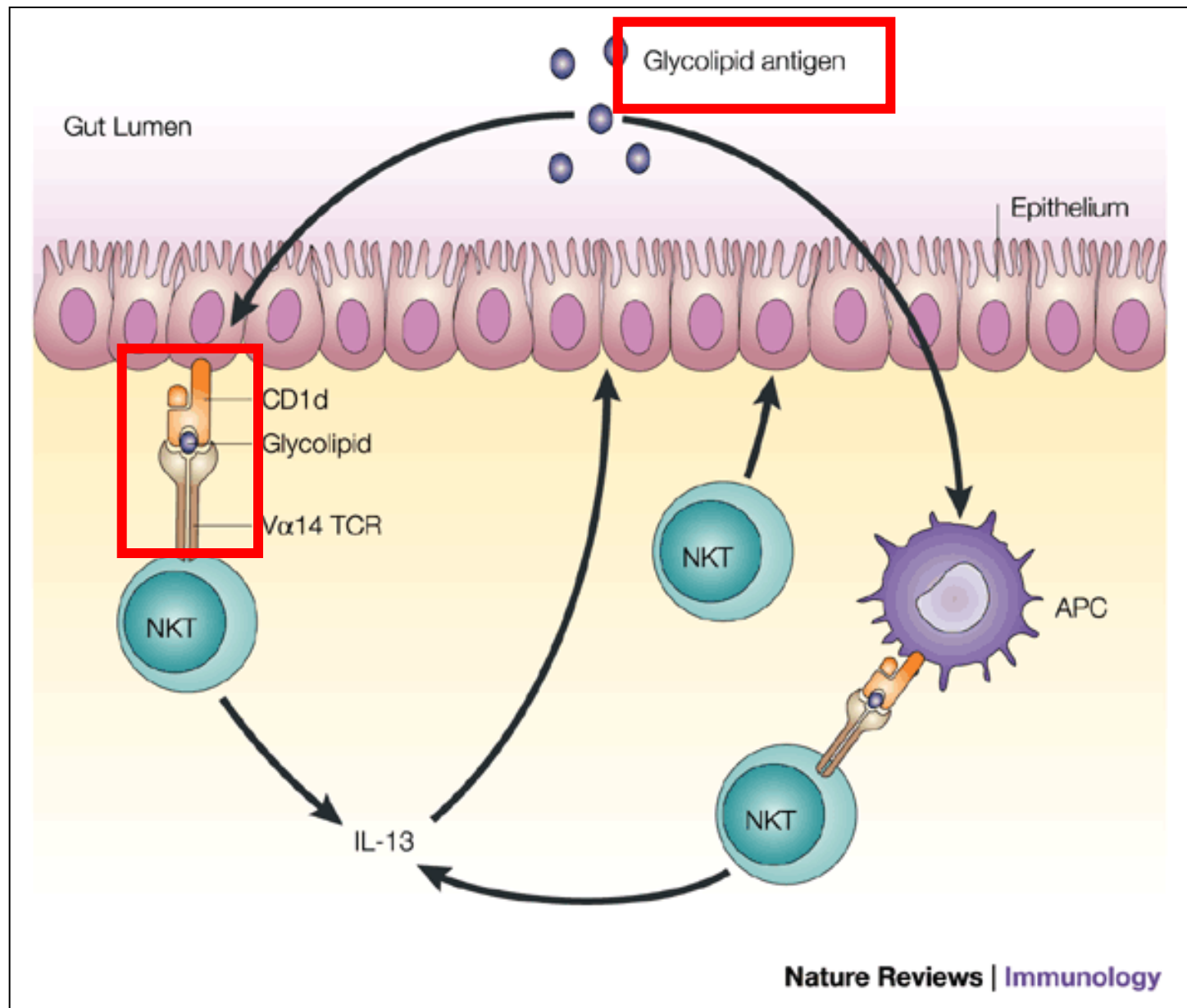


TcR/CD3+

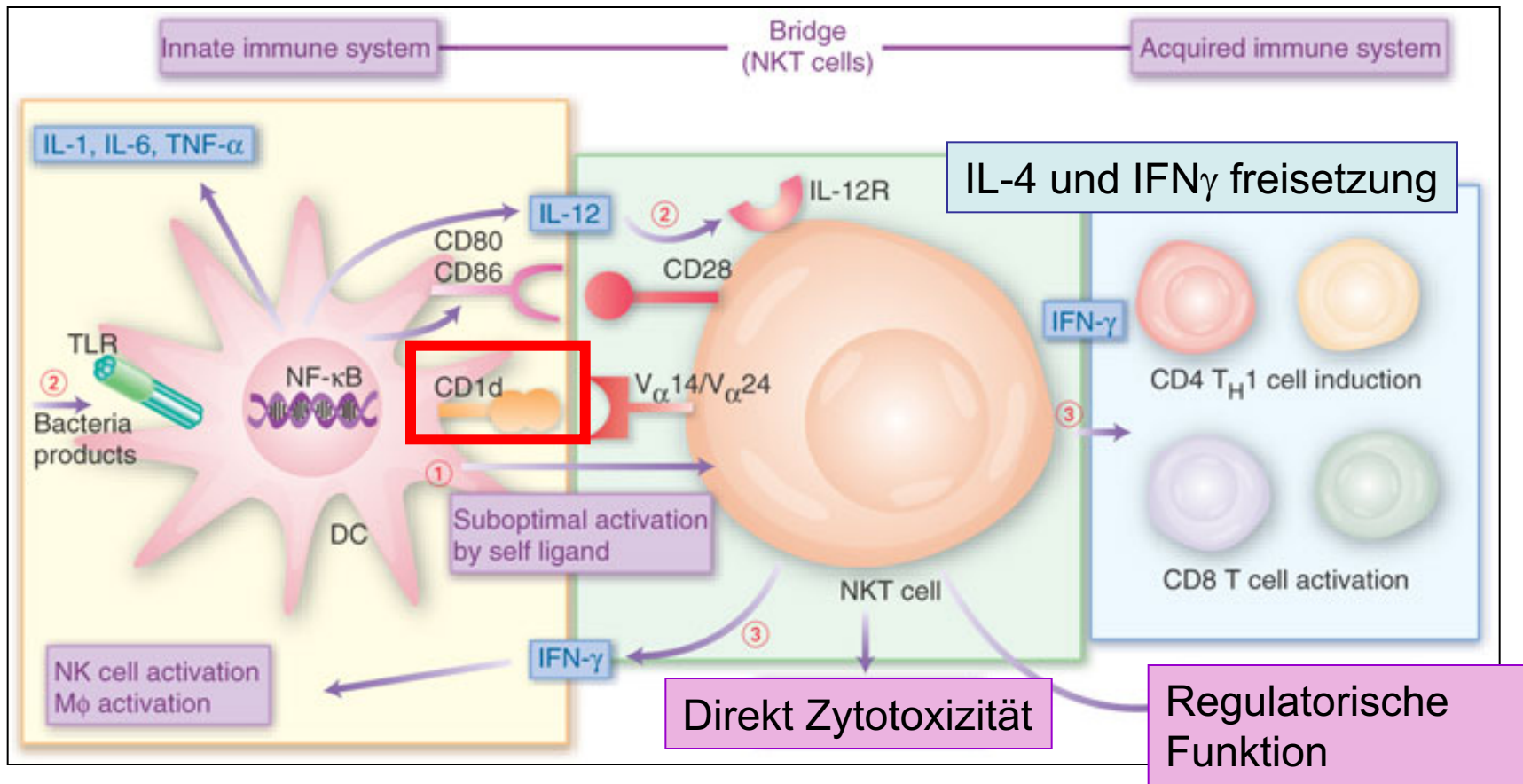
NKR-P1A+
CD56+

CD1d-Restriktion

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



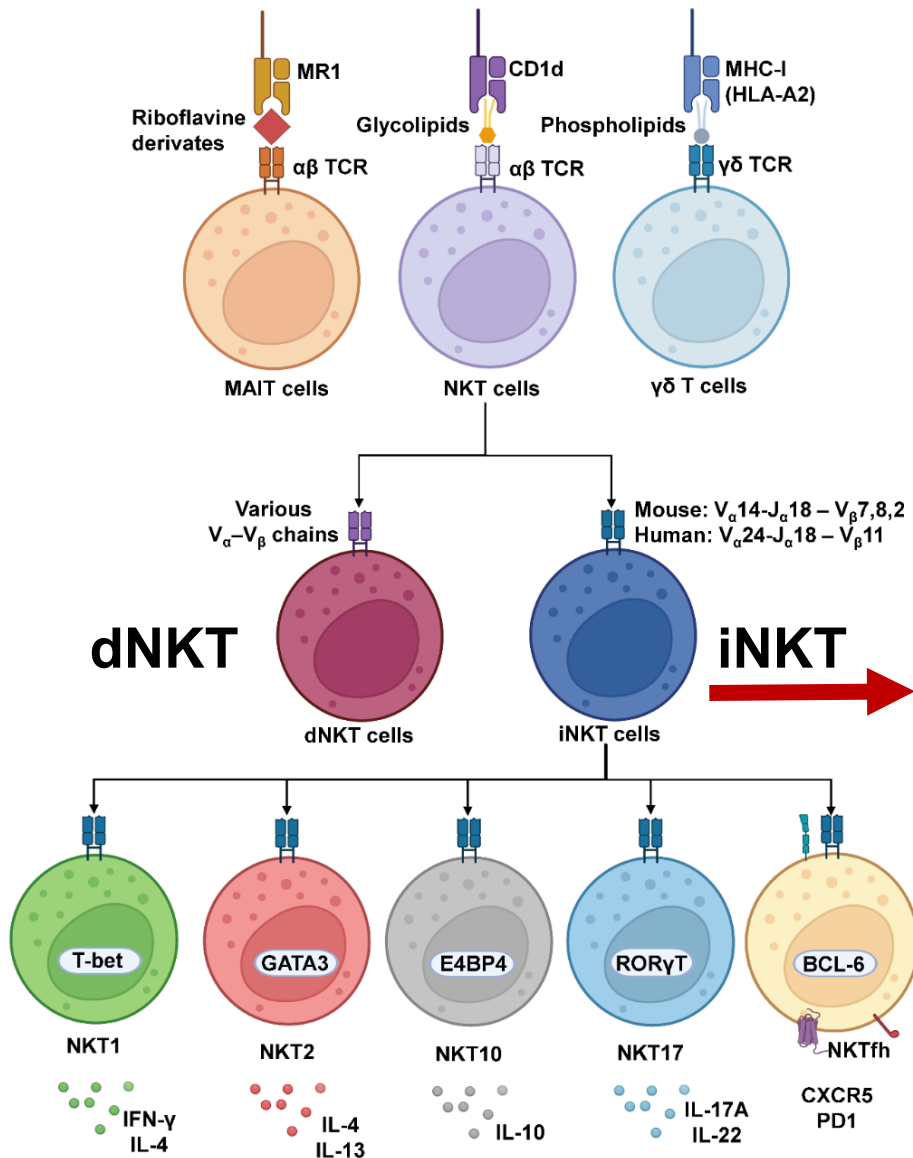
NKT-Zellen



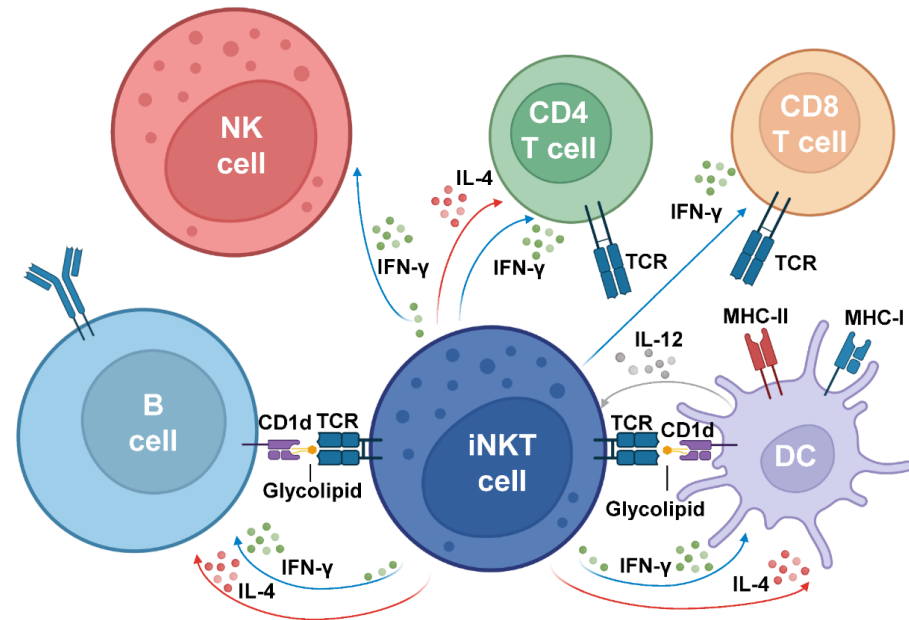
Perforin+

Granzyme+

iNKT-Zell Untergruppen

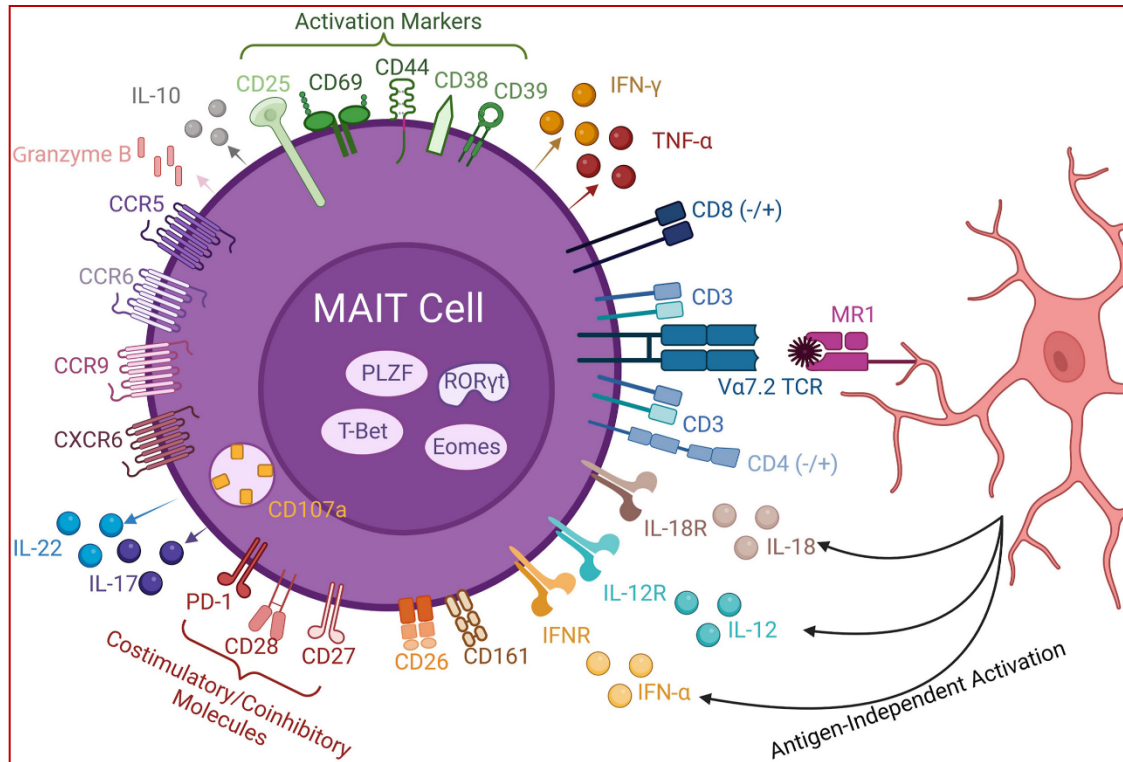


Transaktivierung



Polarisierung

Funktion von MAIT-Zellen



MAIT-Zellen befinden sich überwiegend im Magen-Darm-Trakt, in den mesenterialen Lymphknoten und in der Leber

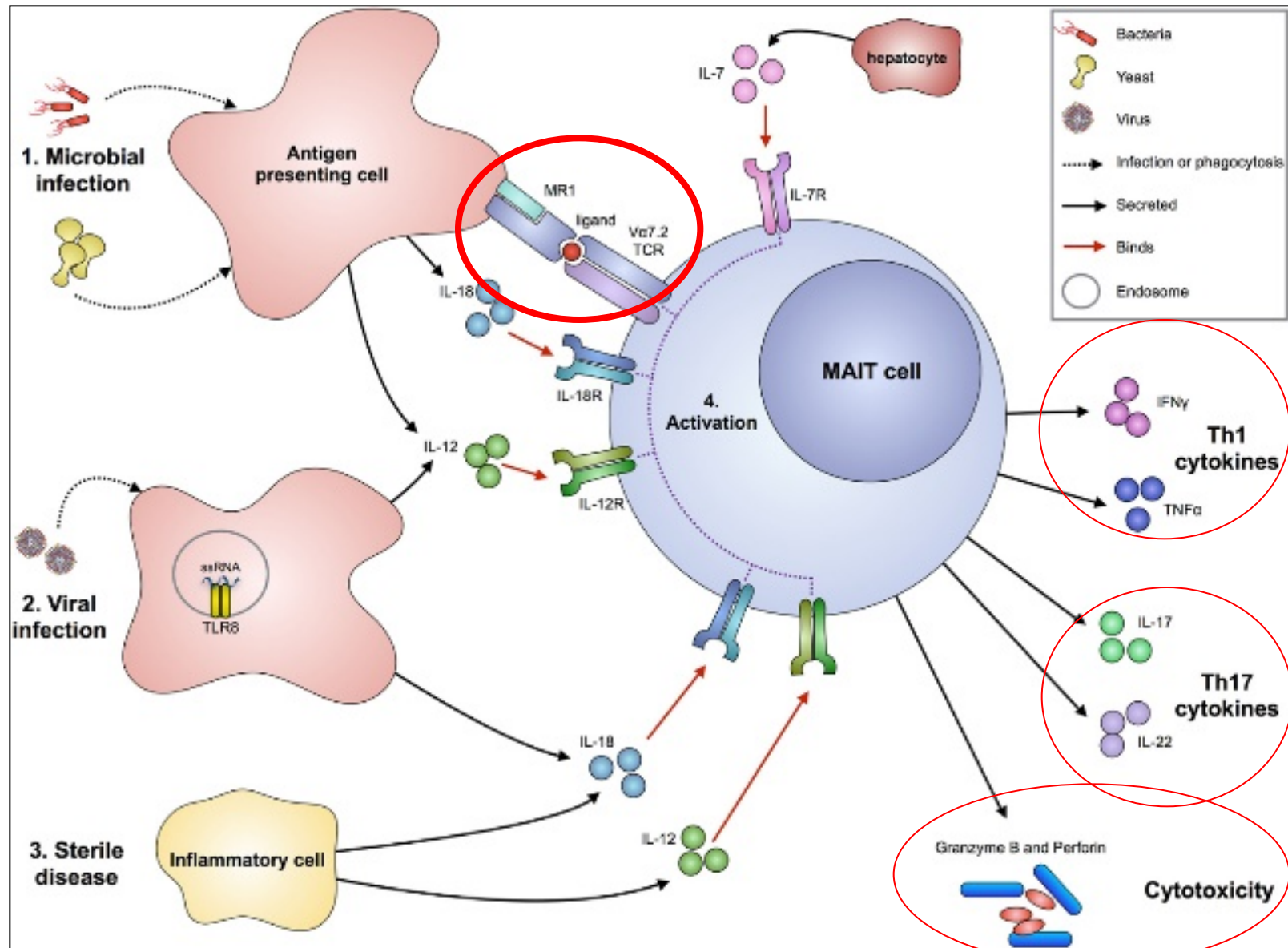
Bei Kontakt mit der kommensalen Mikroflora vermehren sich MAIT-Zellen und entwickeln einen Gedächtnisphänotyp

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)

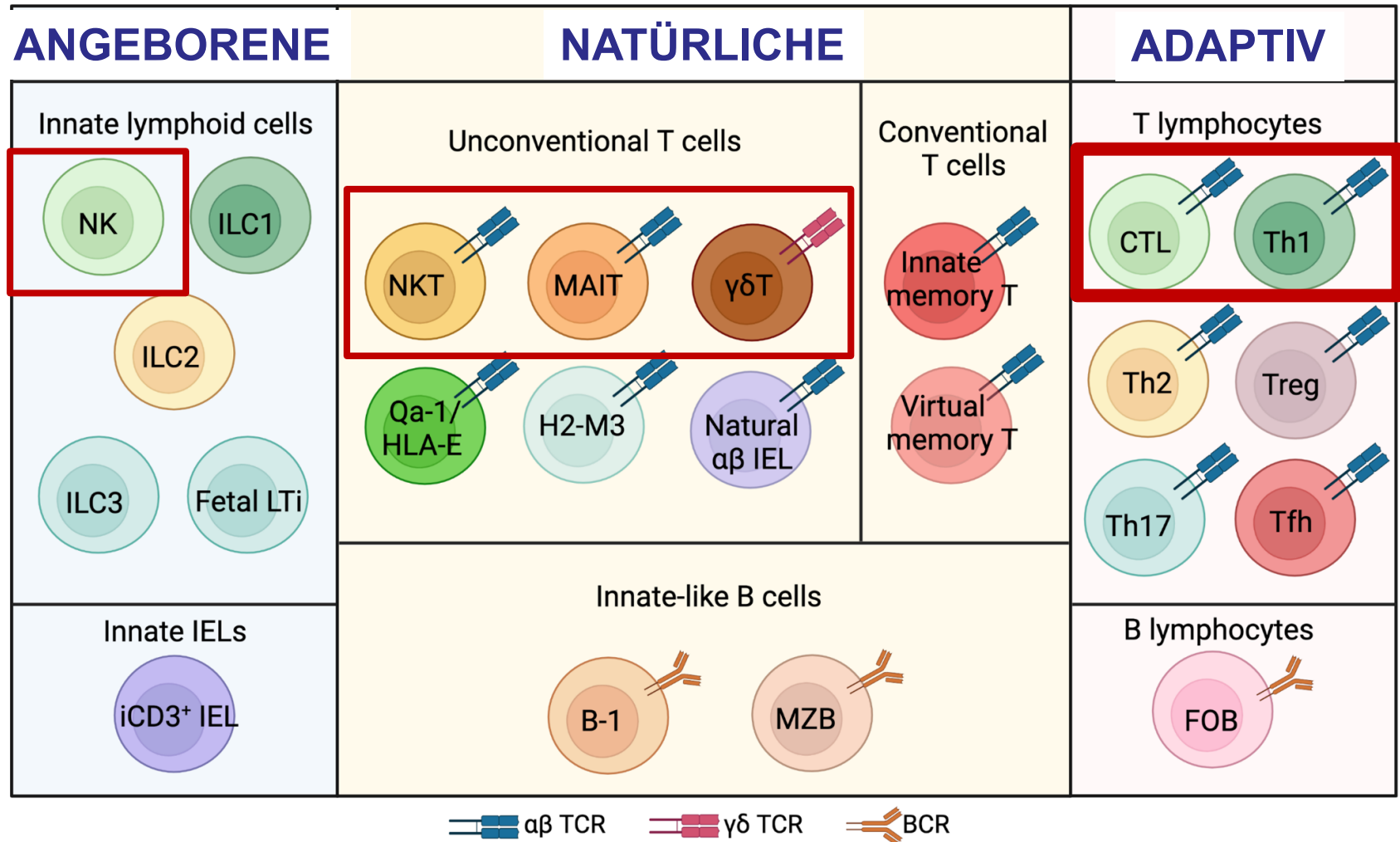
Sie können auch durch Zytokine aktiviert werden
Übersetzt mit DeepL.com (kostenlose Version)

Funktion von MAIT-Zellen



Effektor Lymphozyten

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



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)

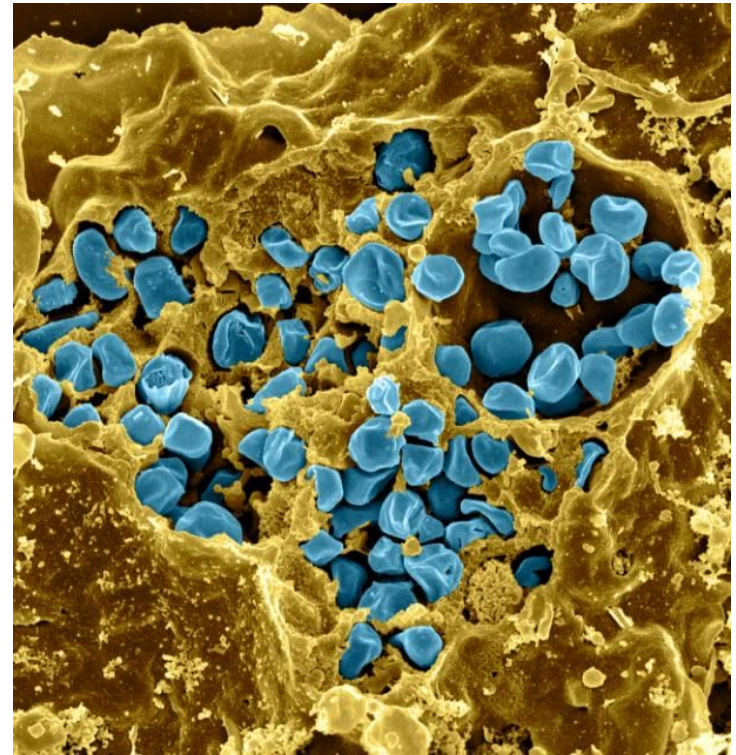


Die **Th1-induzierte zelluläre Immunität** kann sie bekämpfen^[17, 18.]

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

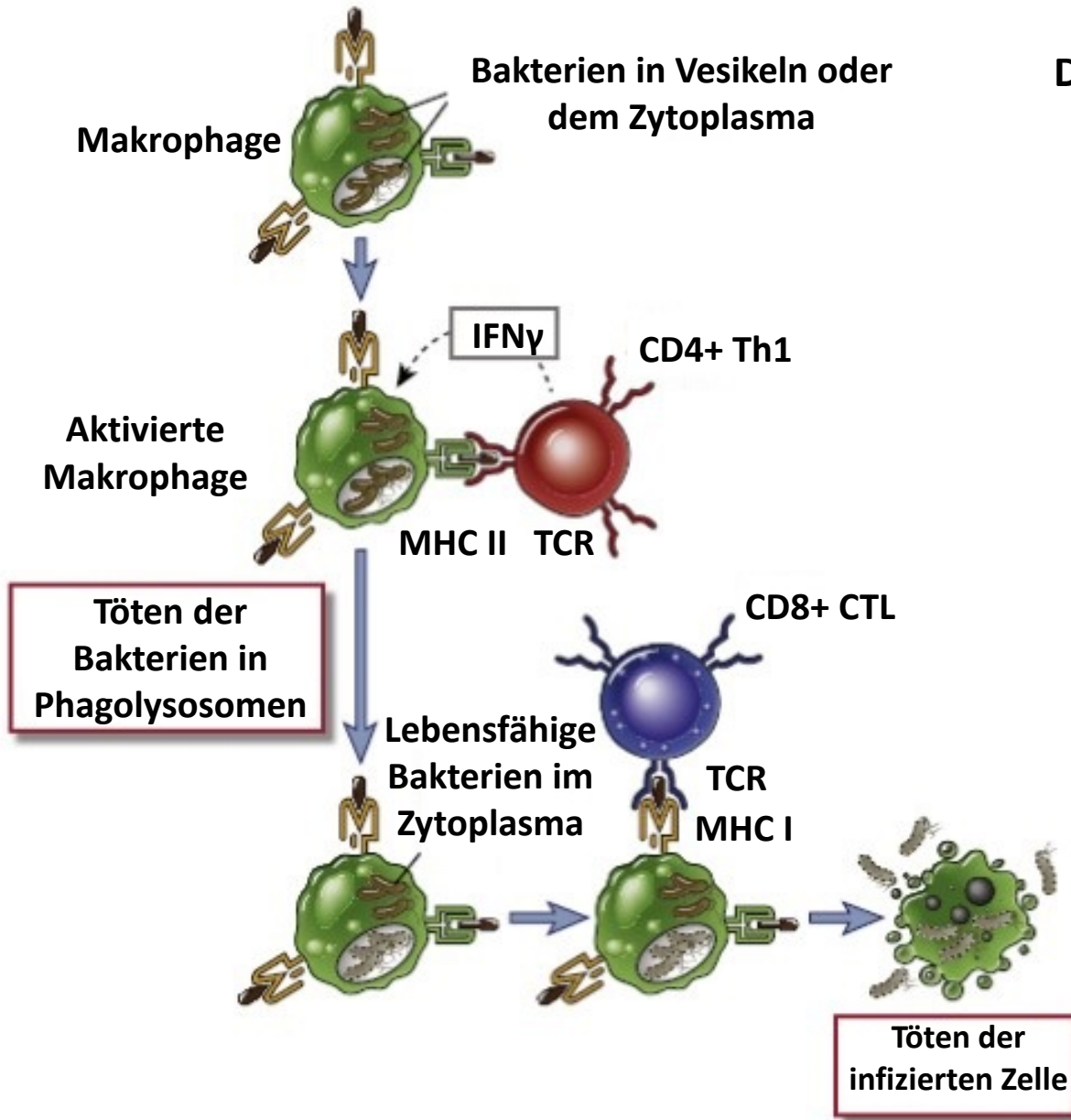
- **“Flucht” aus Vesikeln in das Zytoplasma**
(z.B. *Shigella*, *Listeria*, *Francisella*)^[20, 21.]
- **Hemmung der Phagolysosomreifung**
(e.g. *Mycobacterium*, *Legionella*)^[22.]
- **Überleben im Phagolysosom**
(e.g. *Coxiella burnetii*, *Yersinia*)^[23.]

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 intravesikulären 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

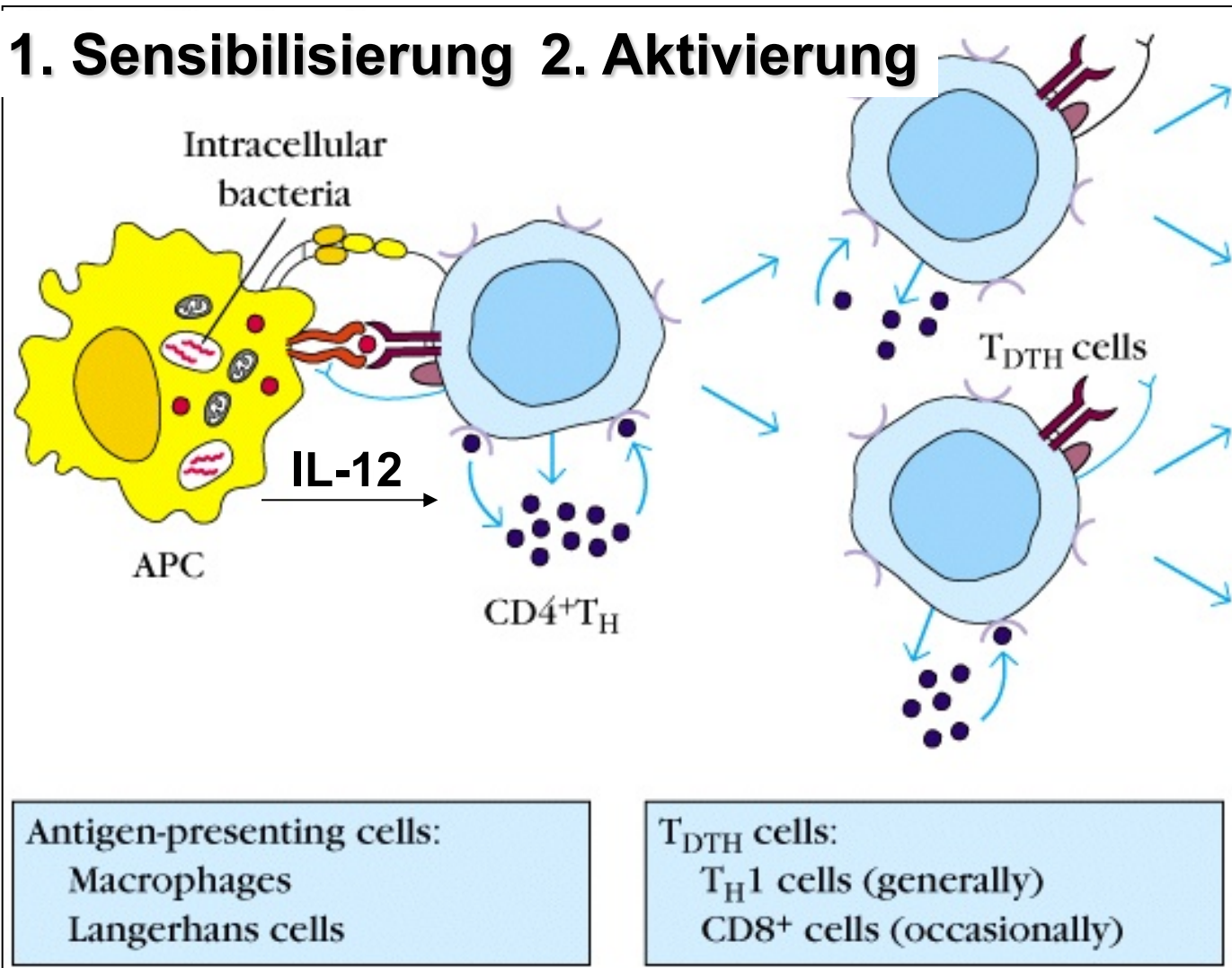
Gift-Eiche

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.

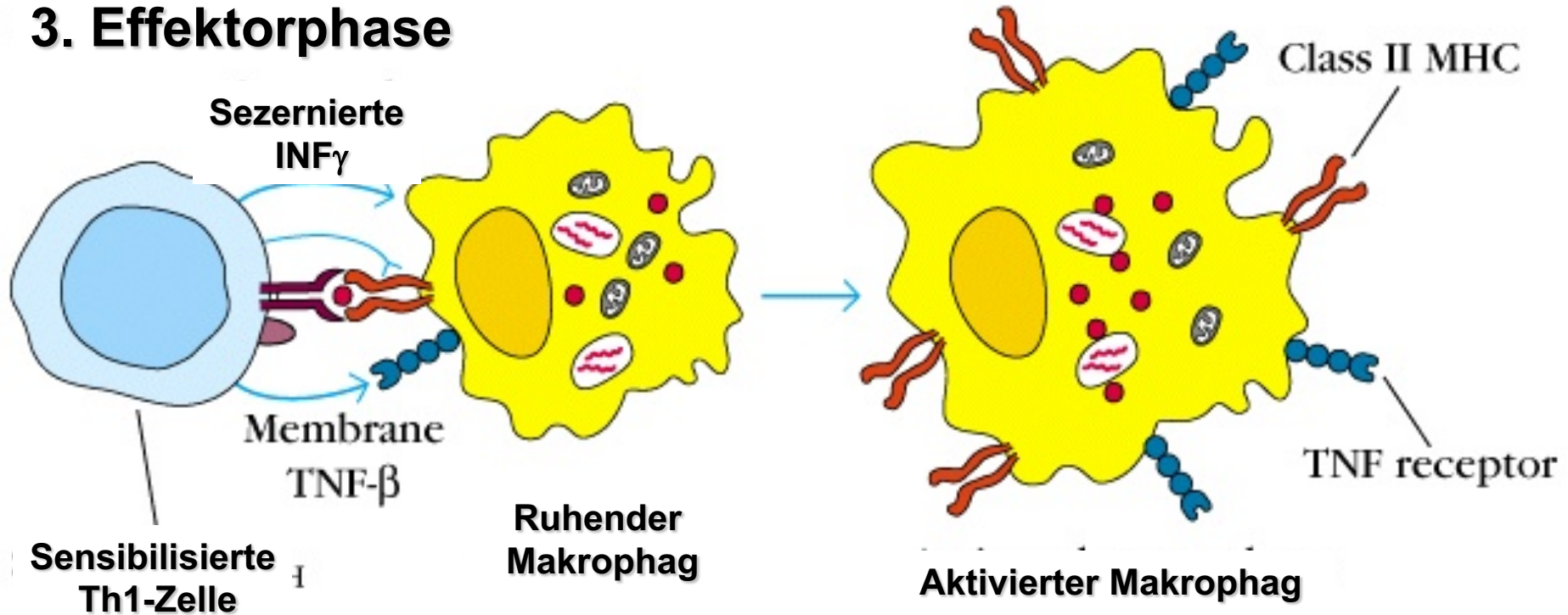
1. und 2. Phase der Reaktion vom verzögerten Typ (DTH)

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

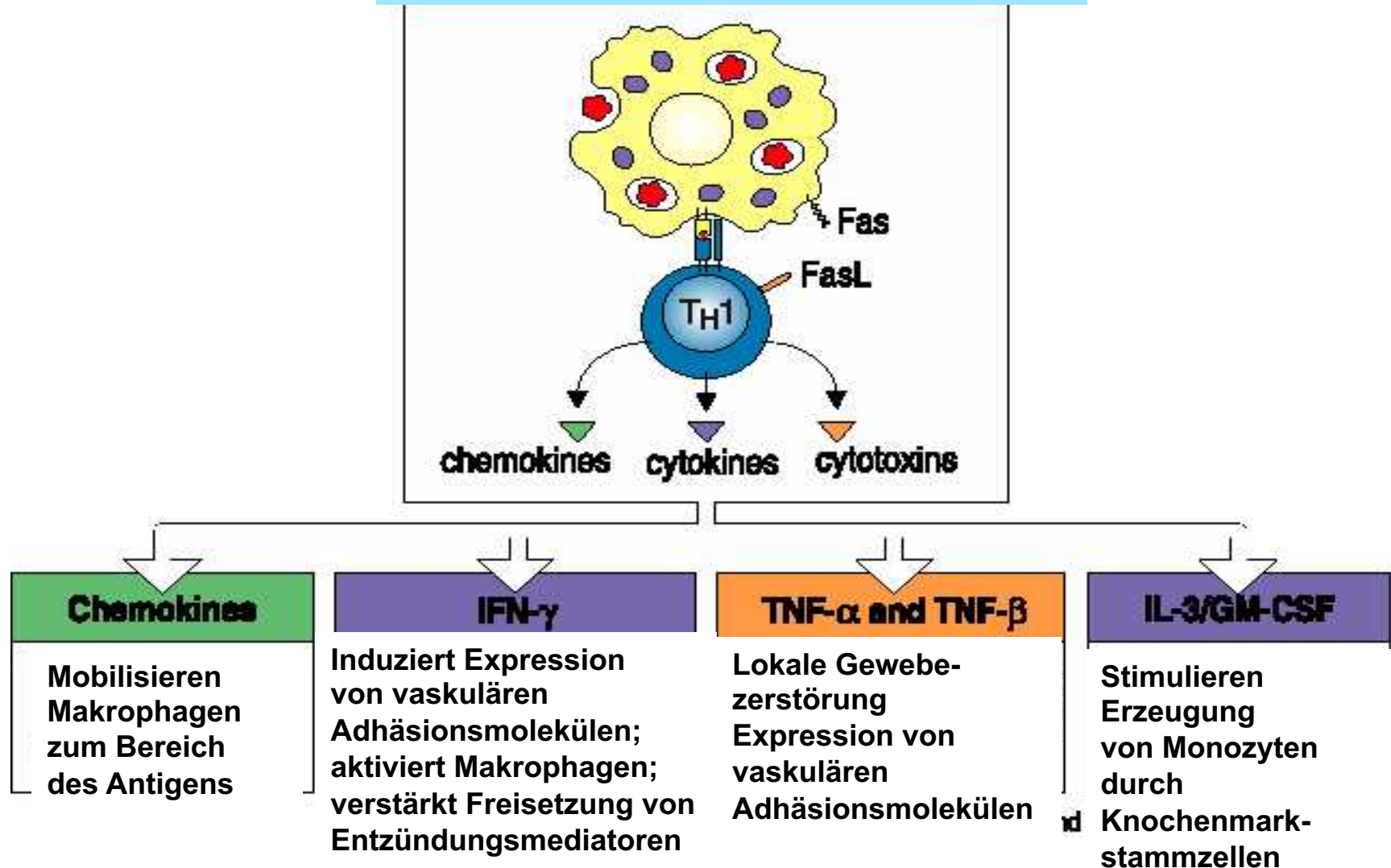
Wirkungen der Makrophagenaktivierung:

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

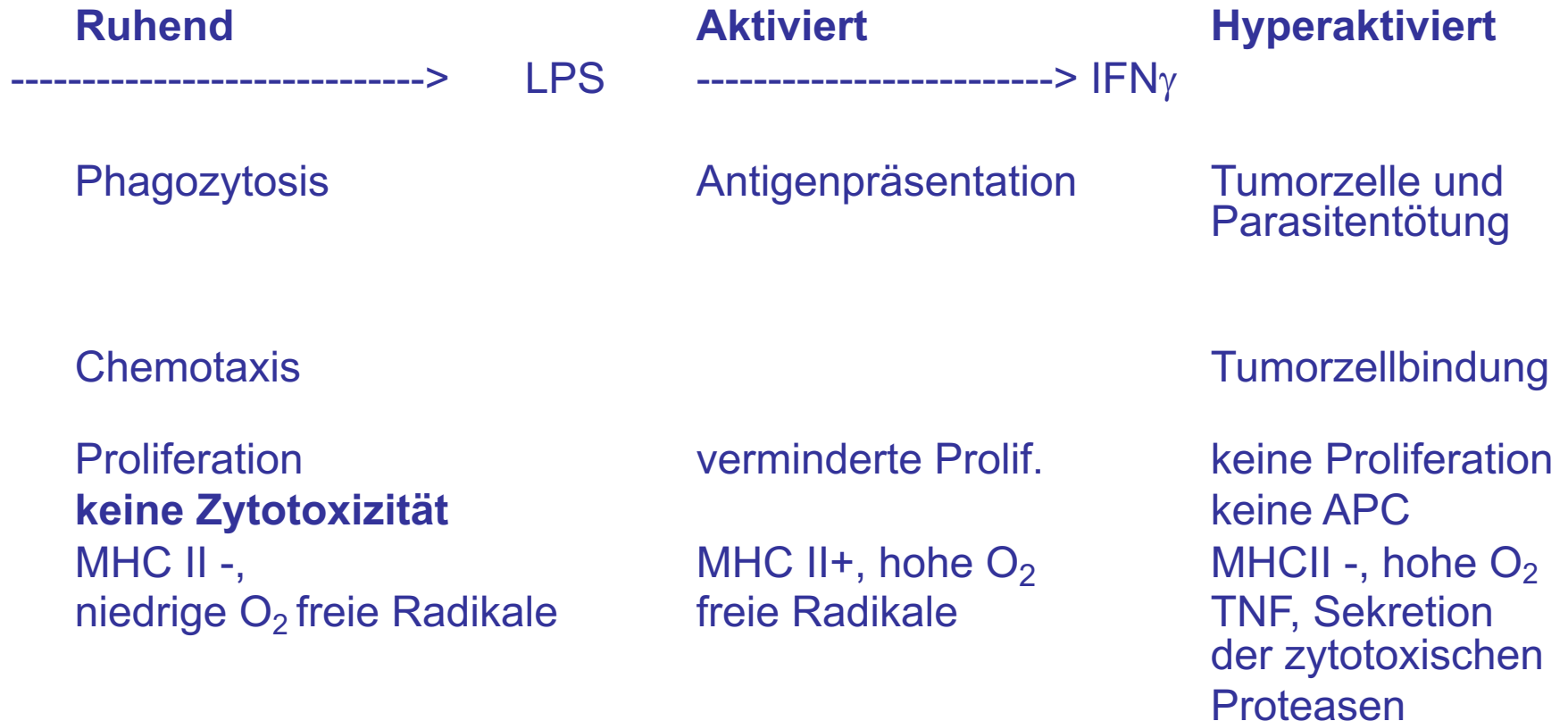
Zytokine von Th1-Zellen

Figure 10.34

Antigen wird durch Gewebemakrophagen prozessiert und stimuliert Th1-Zellen



Aktivierungsphasen der Makrophagen



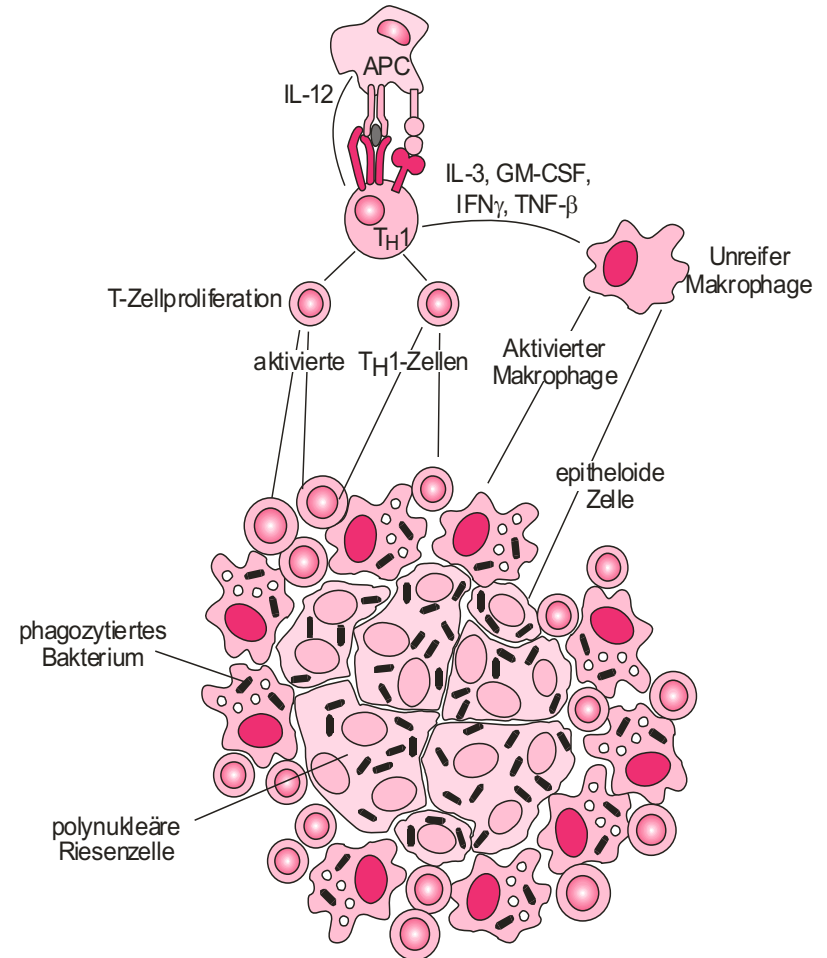
4. Phase der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV = DTH)

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

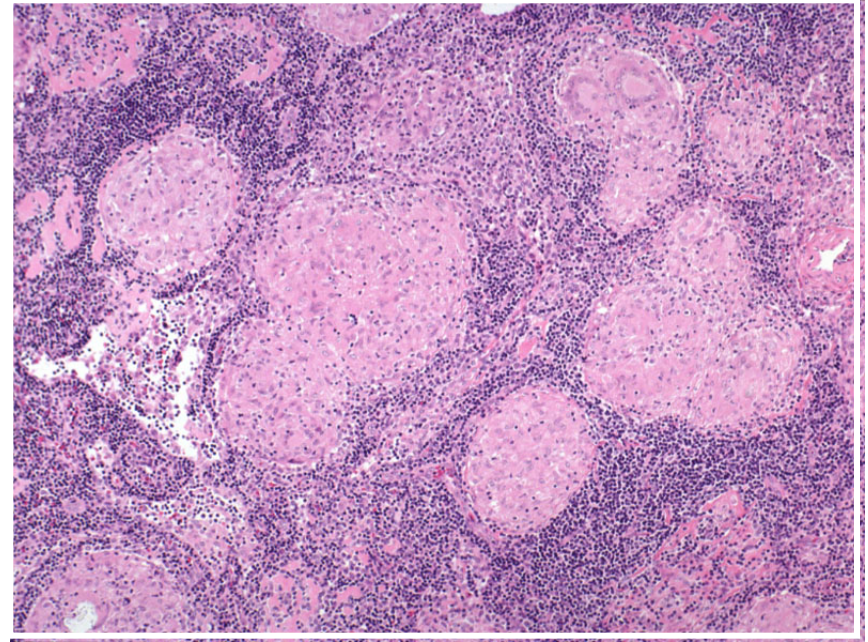
→ die ununterbrochene Makrophagenaktivierung durch kontinuierliches Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion führt zur Entstehung eines **Granuloms (Knötchens)**.

Riesenzelle, epitheloide Zelle
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

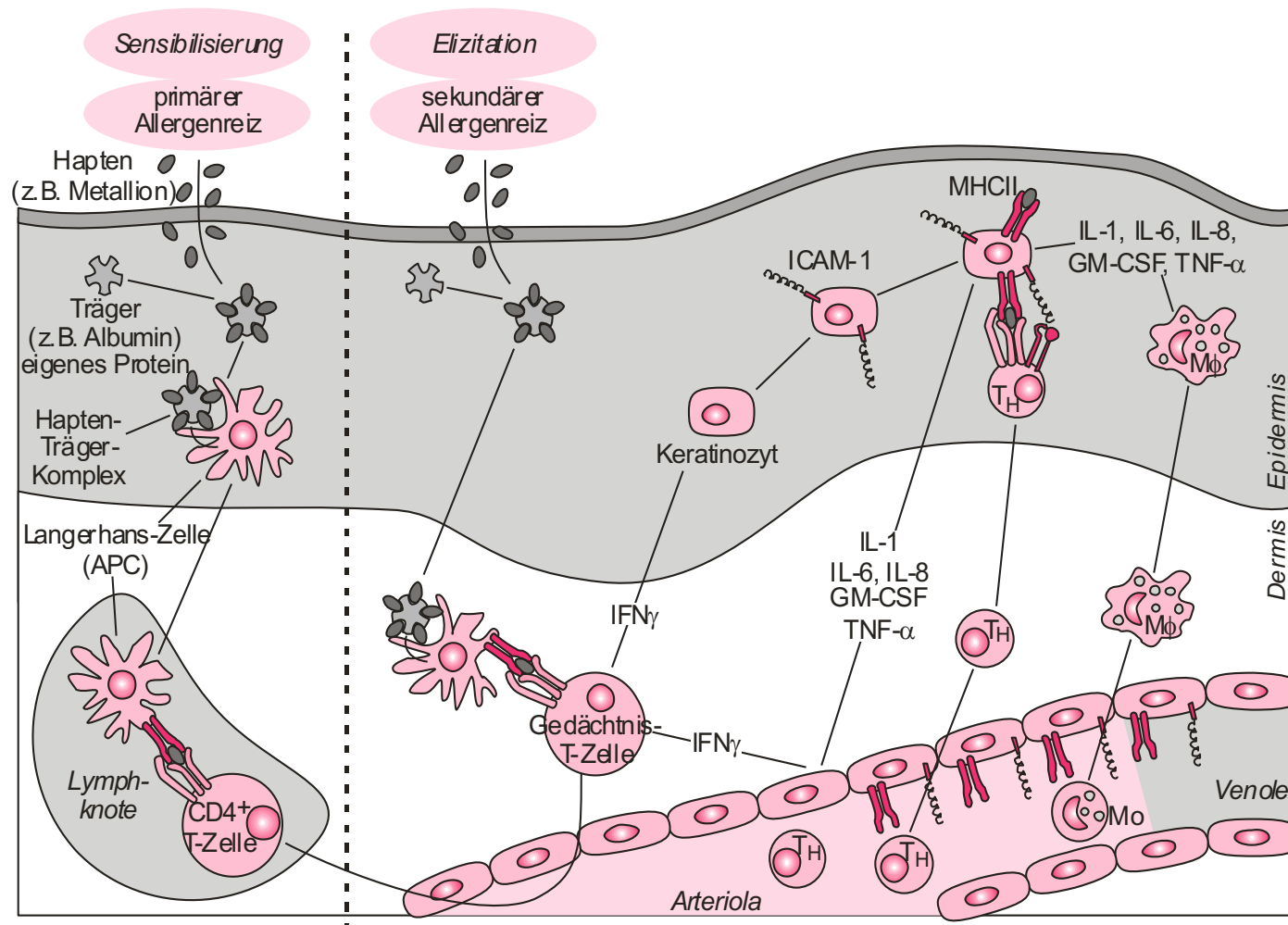
Struktur eines Granuloms



Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose

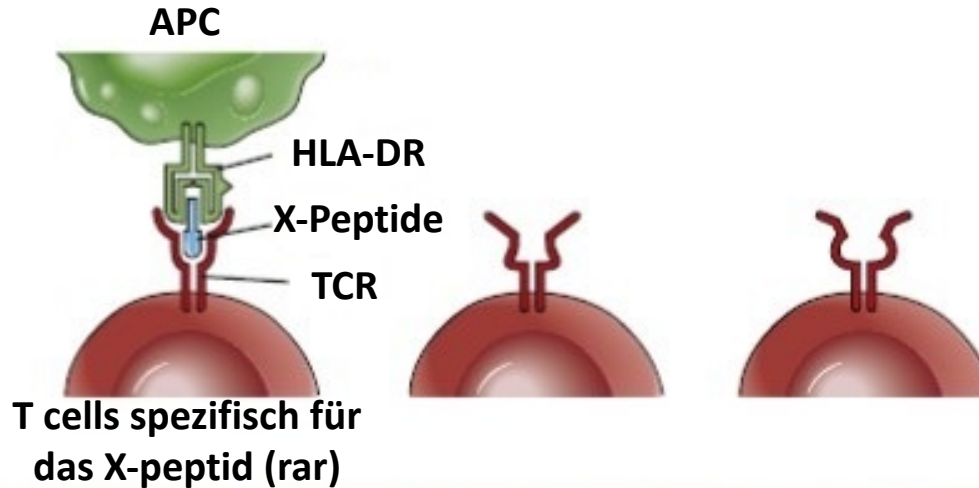


Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion



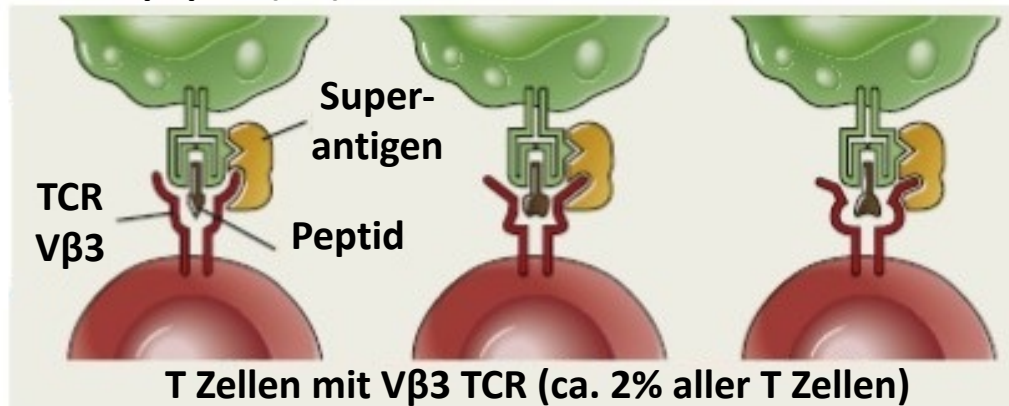
Superantigene

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 großen Mengen die zu einem Kreislaufschock führen. (Toxic shock syndrome^[16.])