# 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.

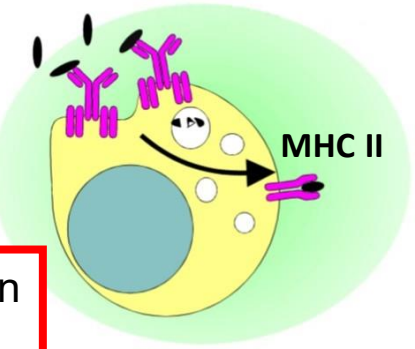
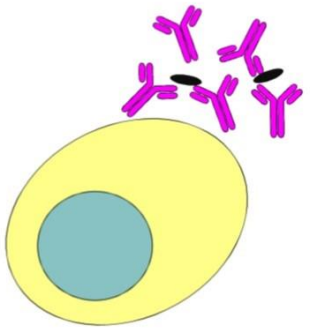
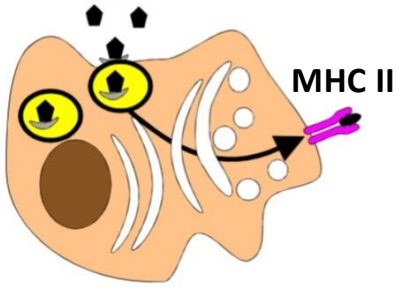
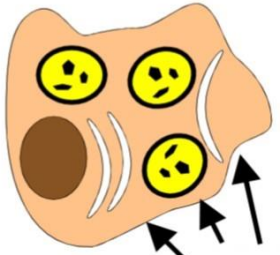
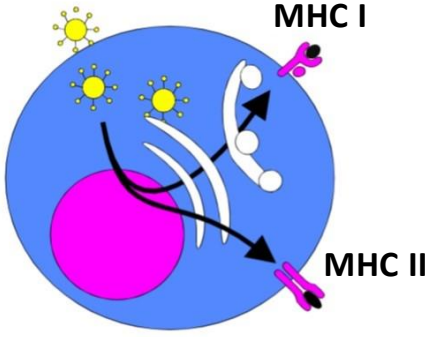
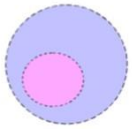
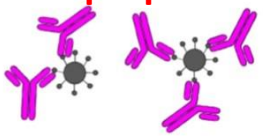
**Immunantwort** (entweder eine aggressive Antwort oder immunologische Toleranz)

**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.

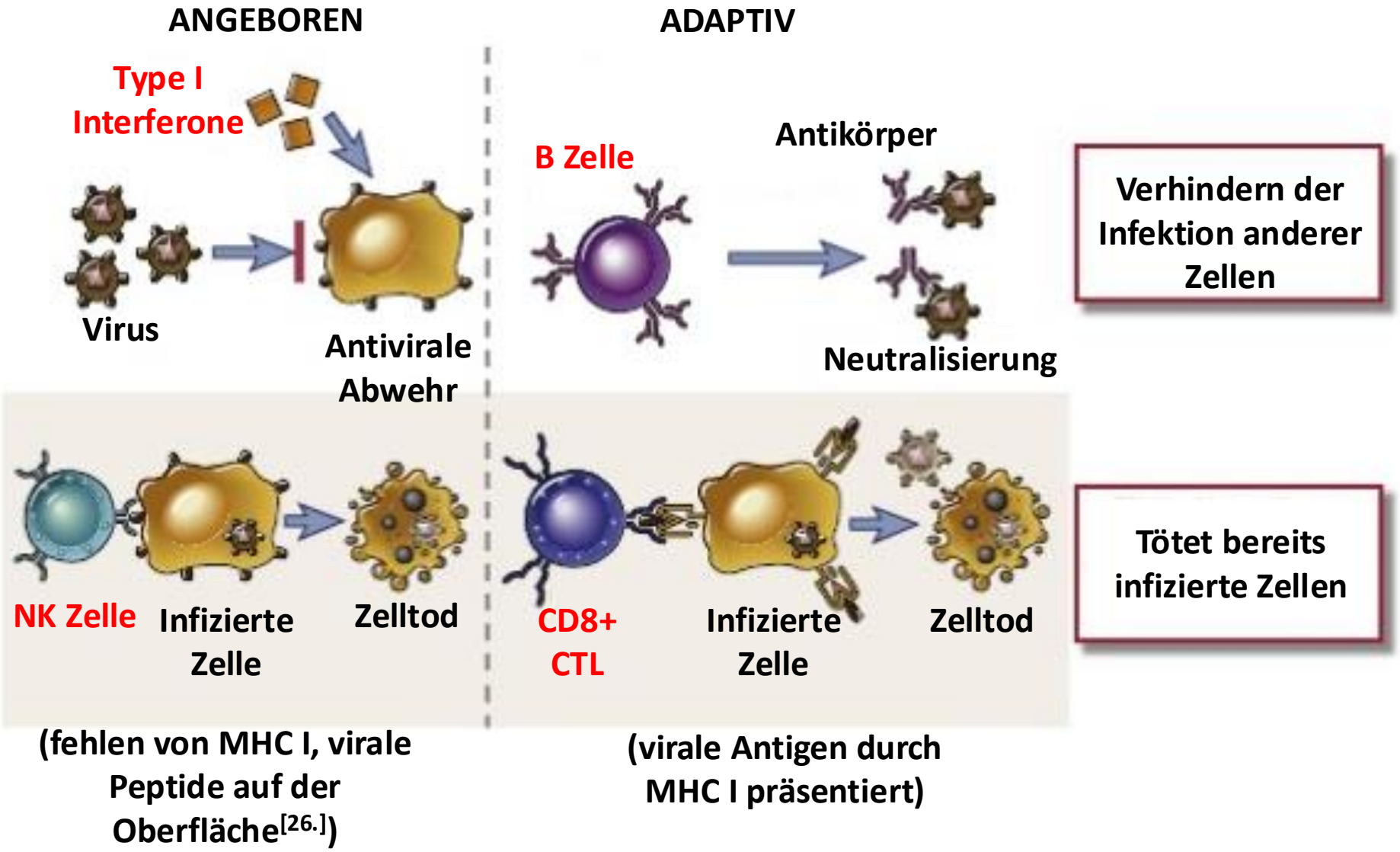
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

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

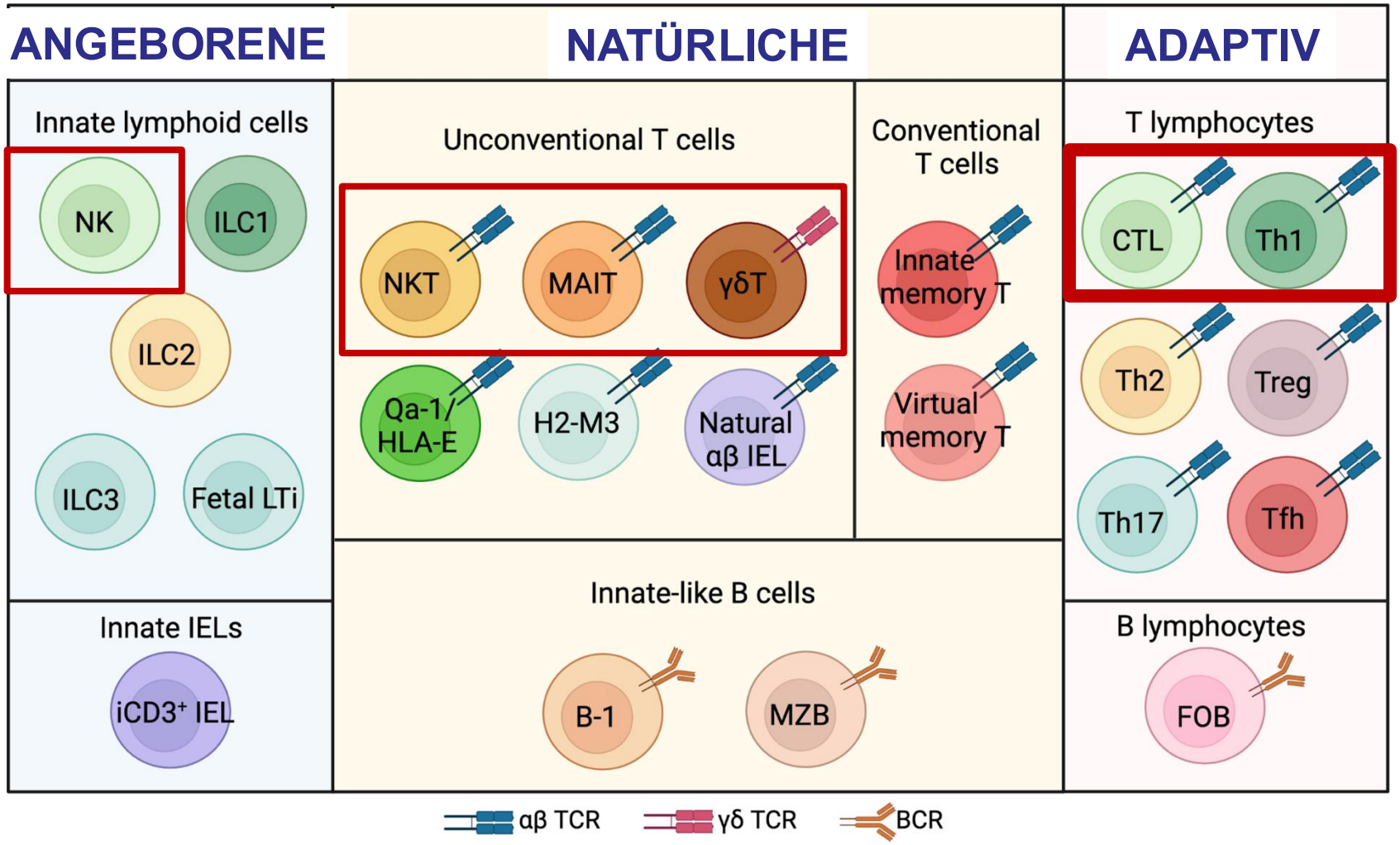


# Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

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

# Effektor Lymphozyten

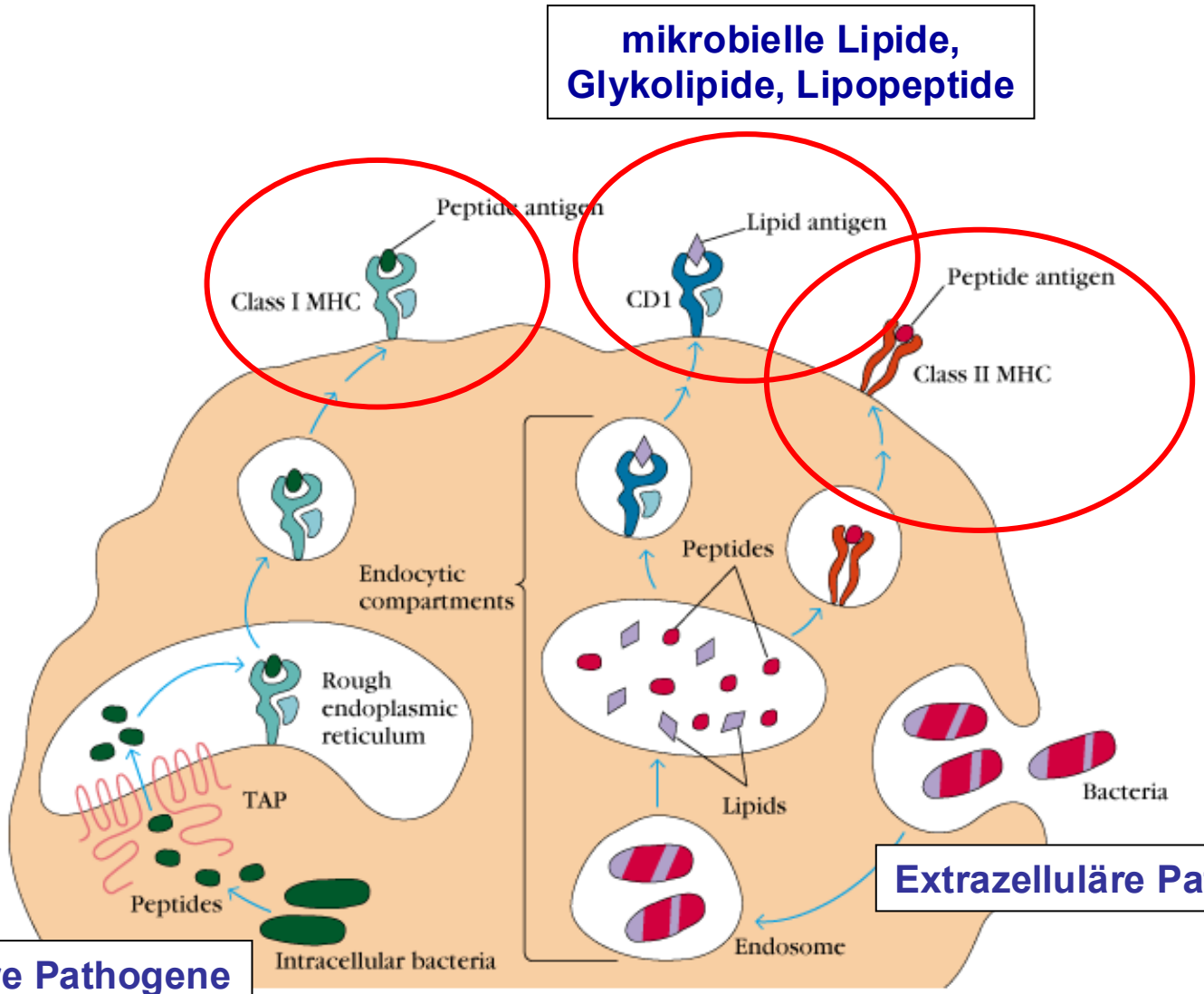
From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease



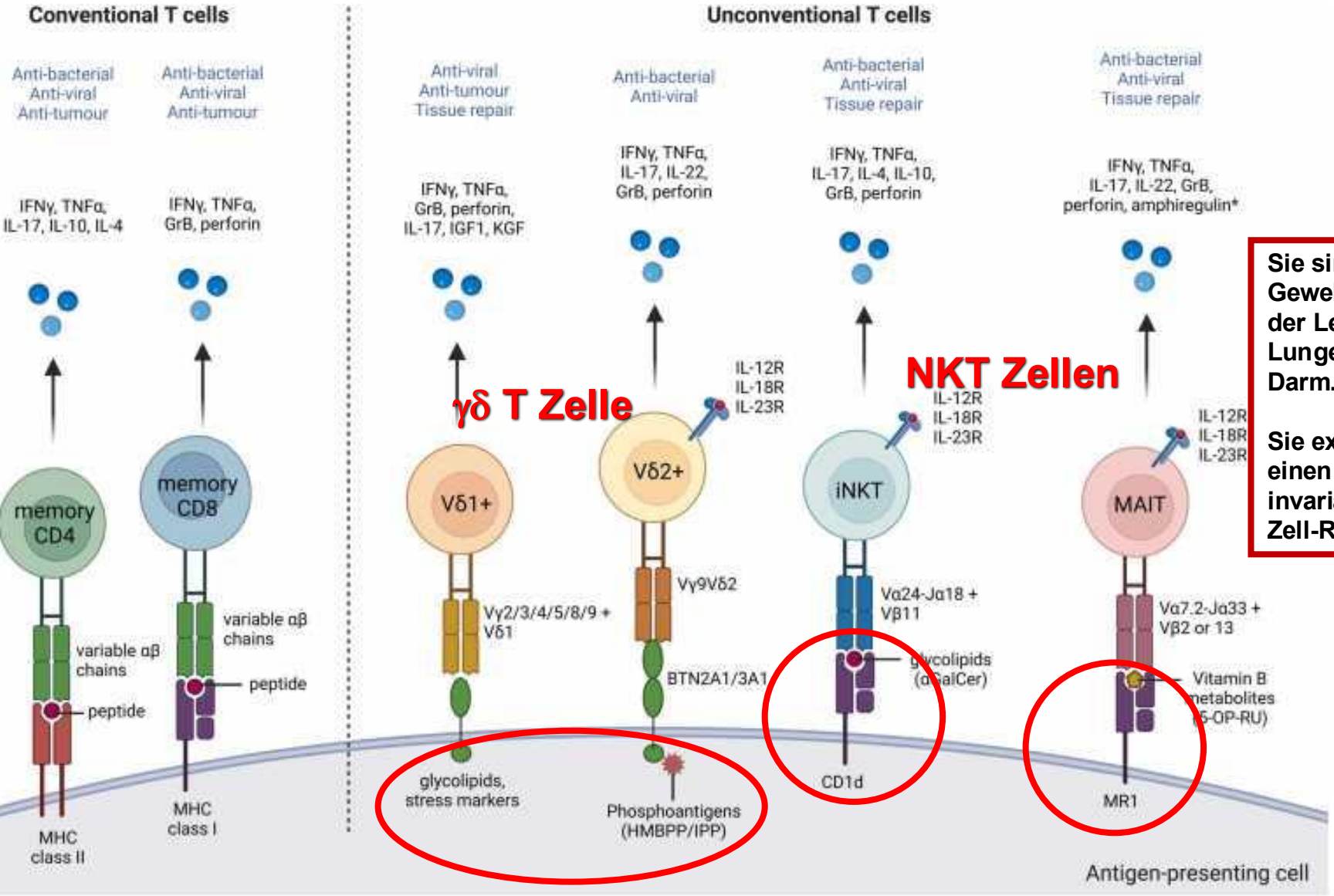

https://journals.aai.org/jimmunol/article/209/2/199/234119/Innate-and-Innate-like-Effector-Lymphocytes-in

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

# Antigenpräsentation - Antigenerkennung



# 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.**

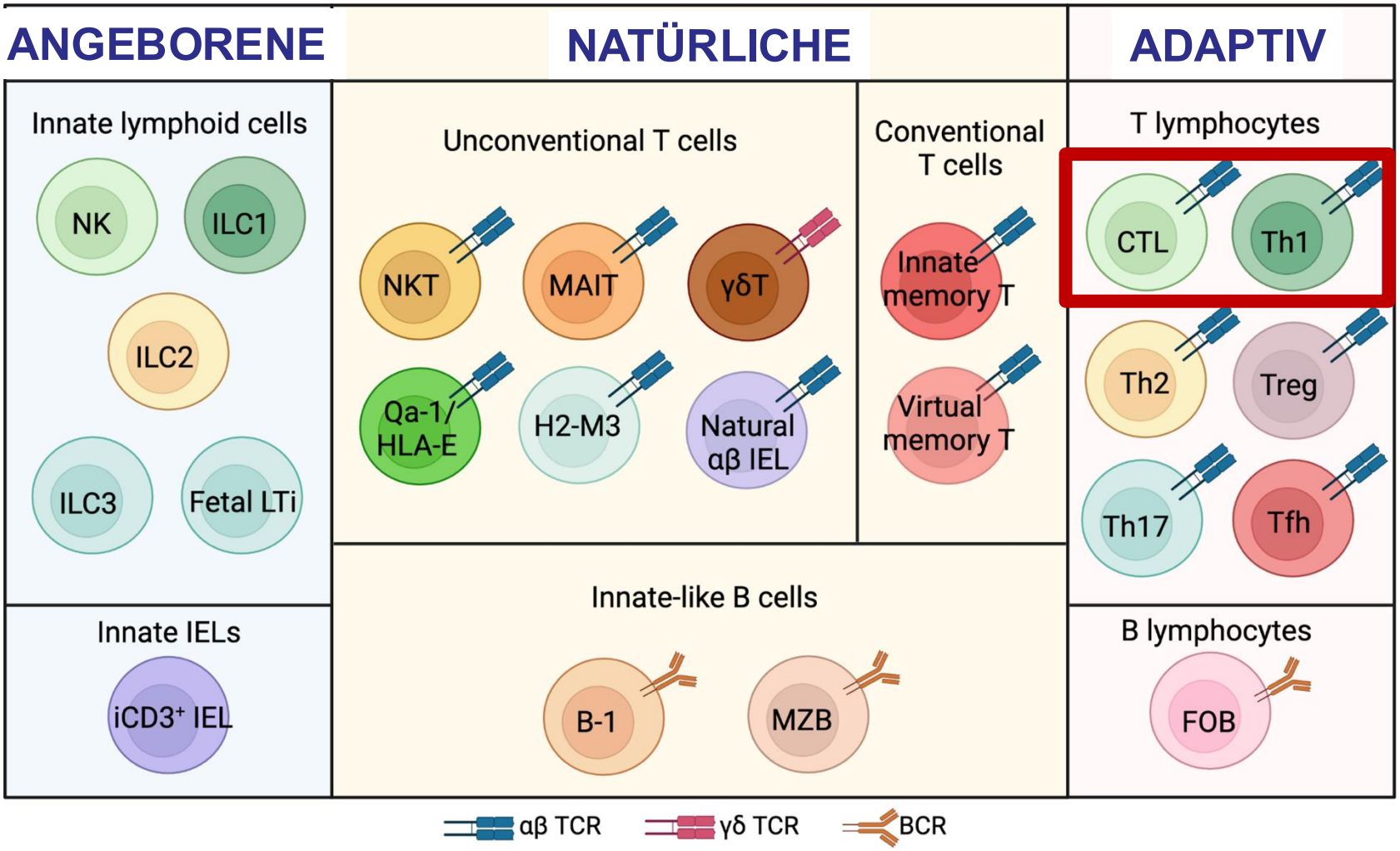
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10804939/

# Zytotoxizität

CD8+ T-Zellen

# Effektor Lymphozyten

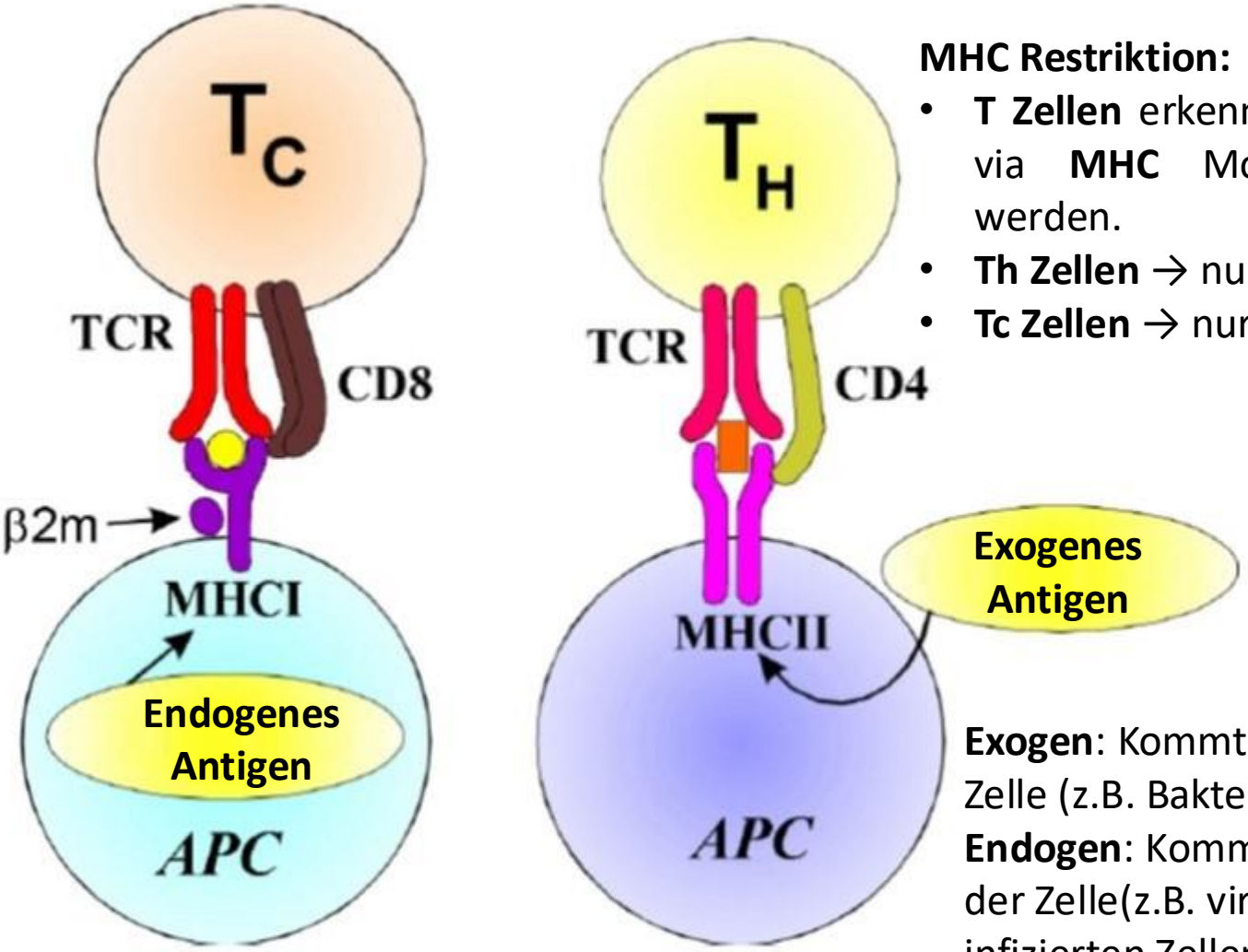
From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease




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

# Antigenerkennung der T Zellen

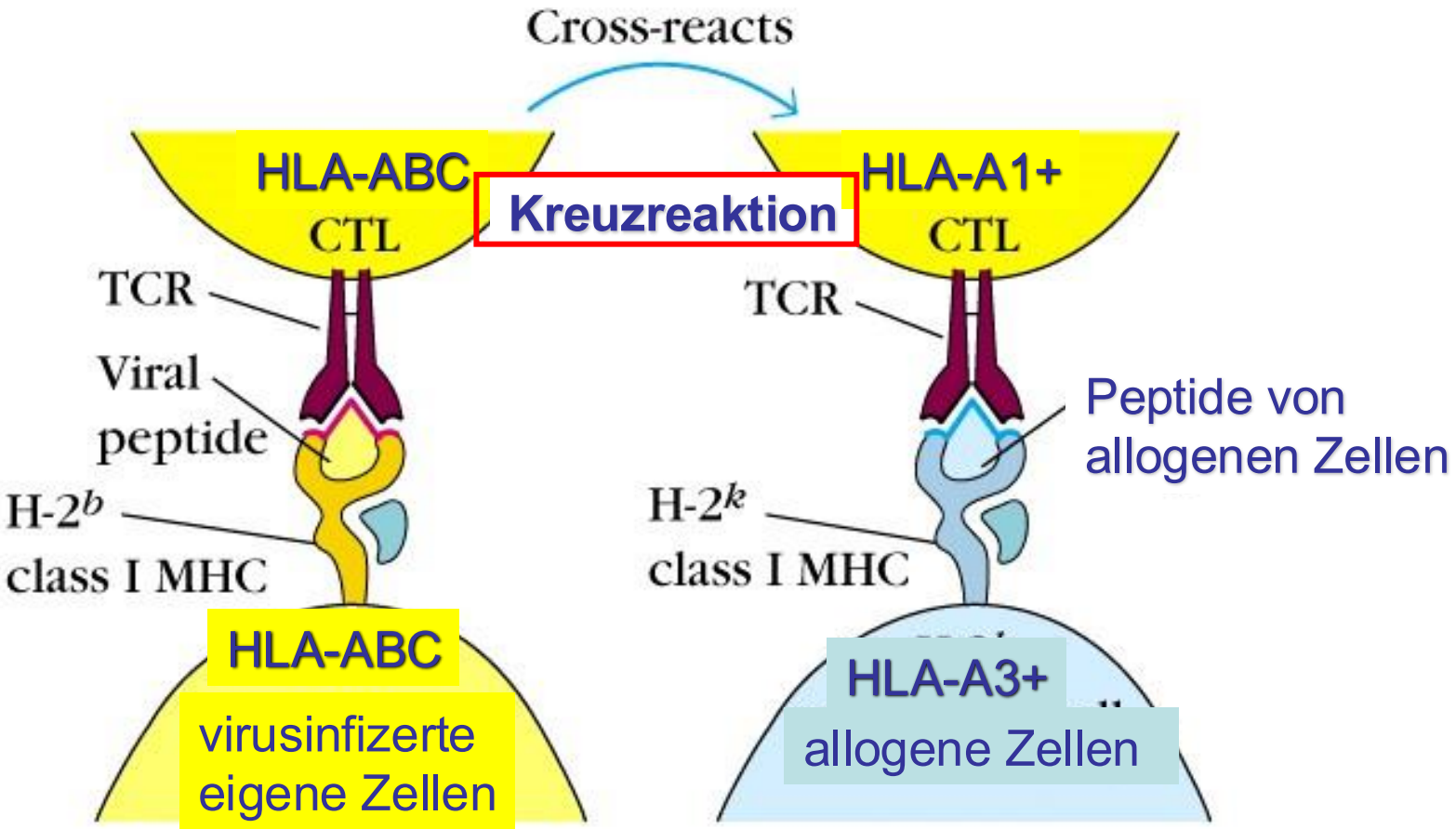



**MHC Restriktion:**

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

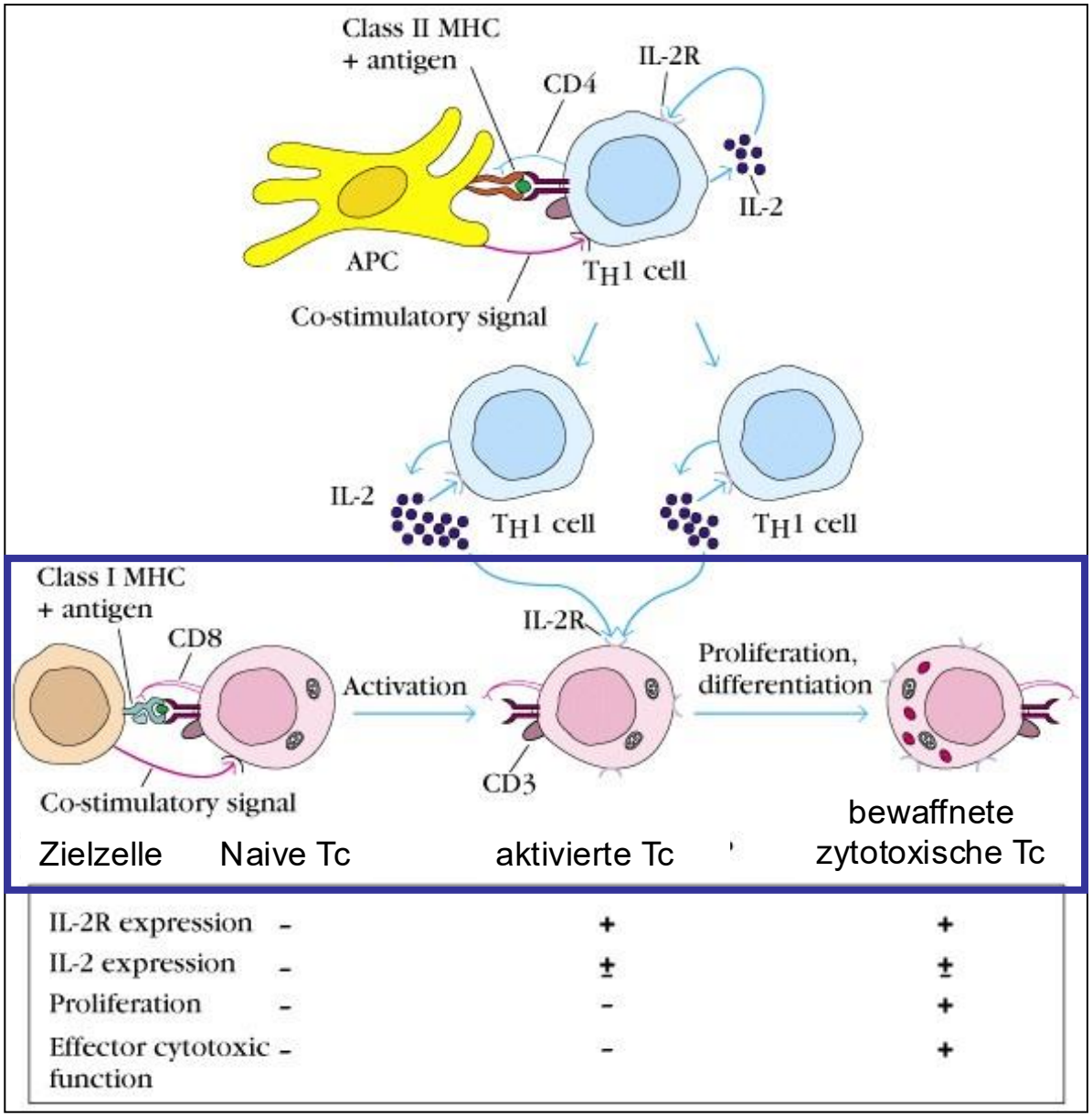
**Exogen**: Kommt von außerhalb der Zelle (z.B. Bakterienkomponenten)
**Endogen**: Kommt aus dem Zytoplasma der Zelle(z.B. virale Proteine die in infizierten Zellen synthetisiert werden)

# CD8+ Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL



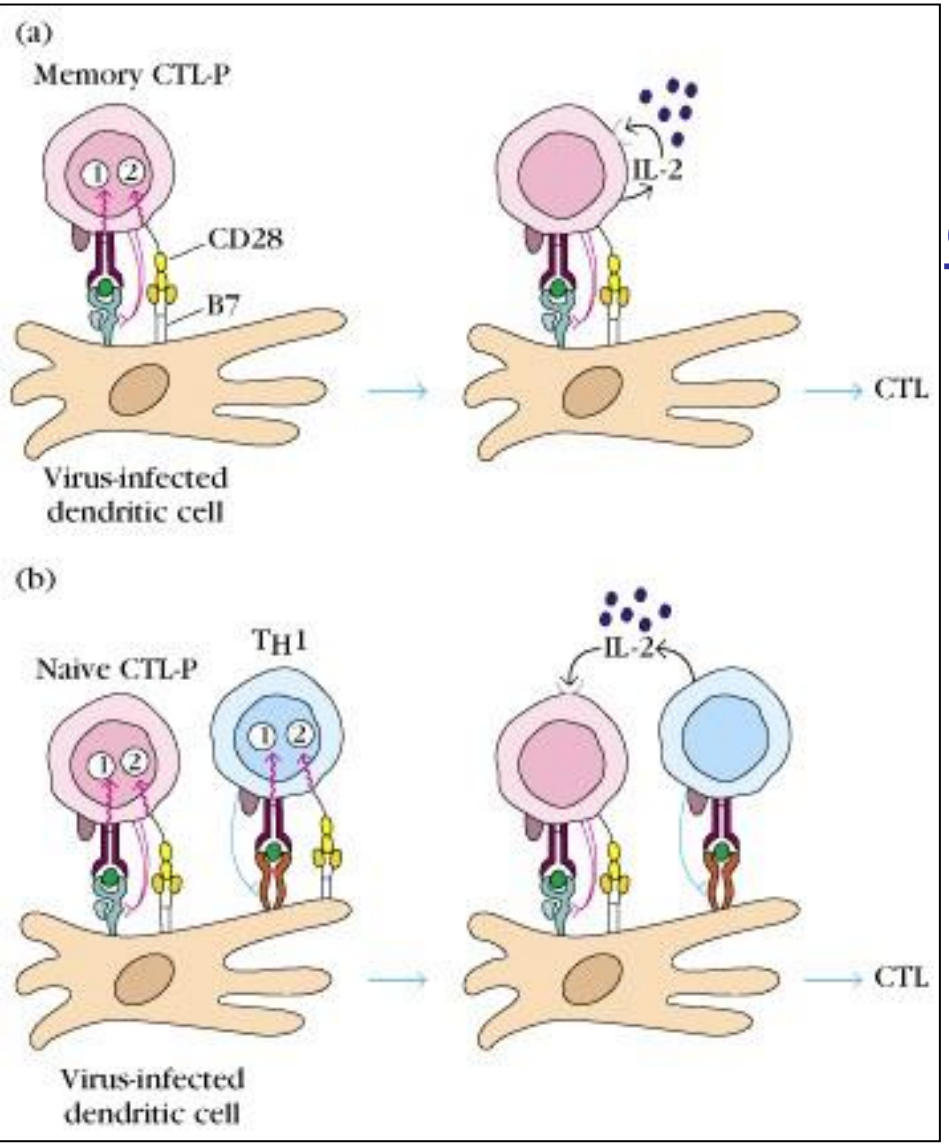

Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL
TcR$\alpha\beta$, CD8+ T-Zellen
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

# 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

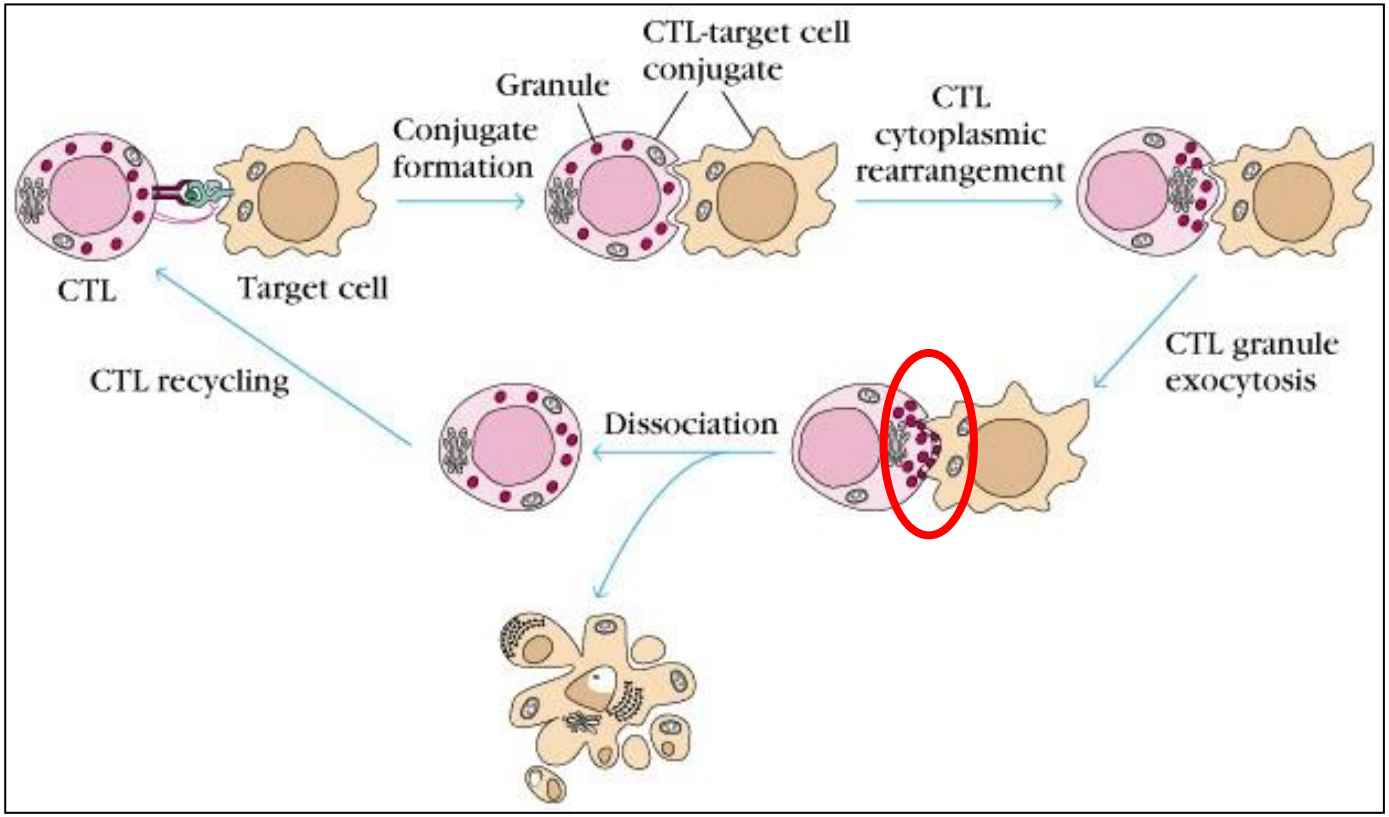



**Gedächtnis-CTL**: autokrine IL-2-Produktion

**Naive CTL**: Th1 sichert IL-2

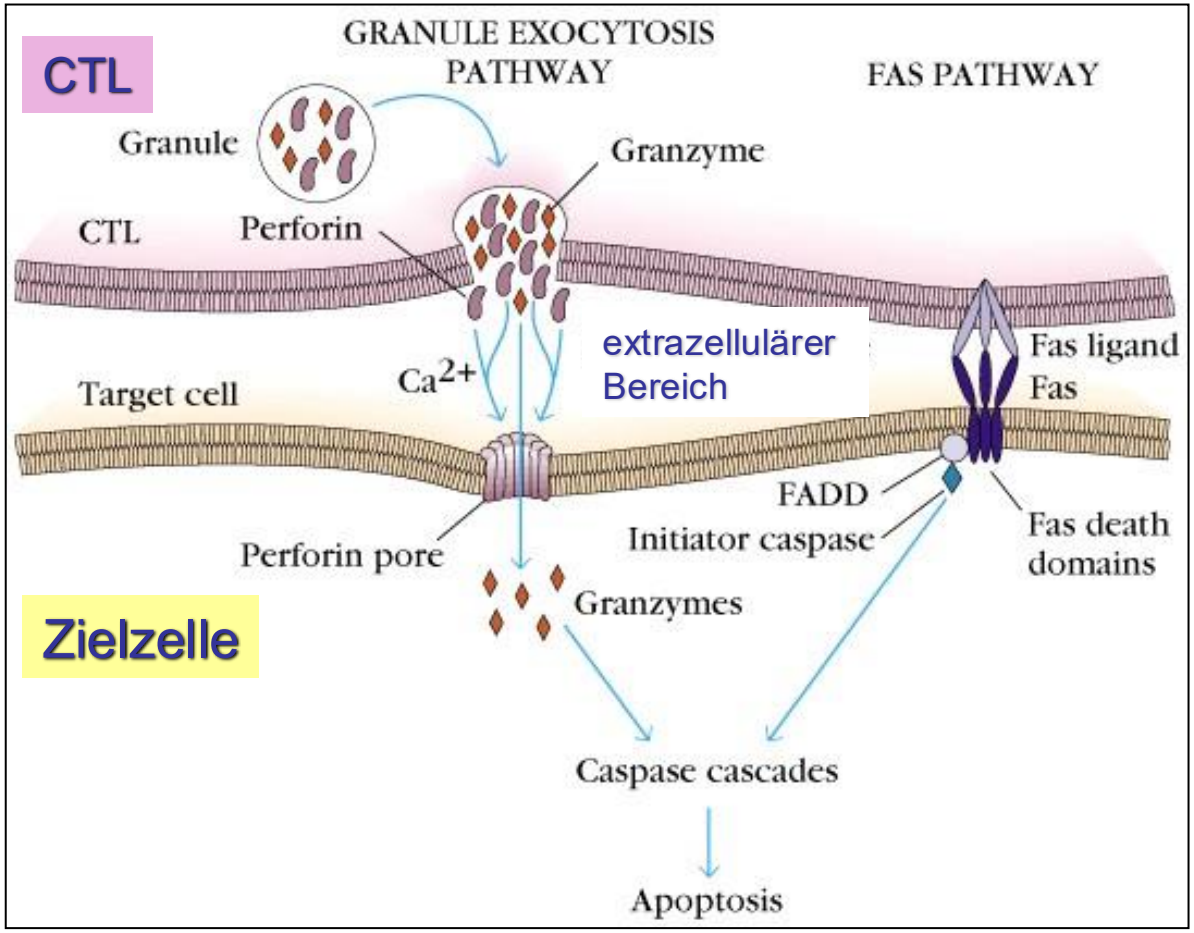
# Apoptosis

# Stadien der CTL-vermittelten Tötung von Zielzellen:



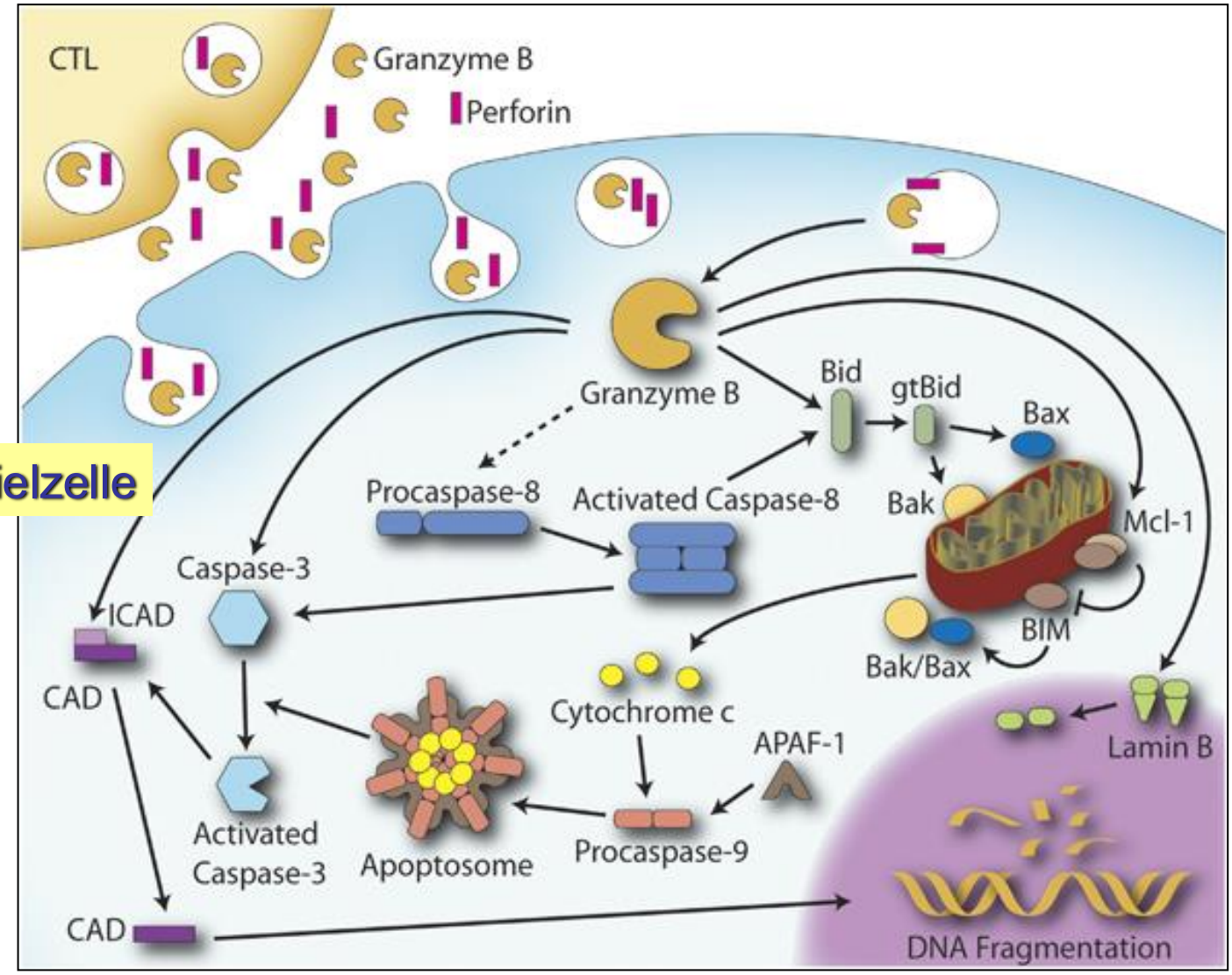

1. Antigenerkennung (MHC-I + Peptid auf Zielzelle)
2. Verknüpfung des CTLs mit der Zielzelle
3. CTL zytoplasmatische Rearrangierung
4. Entleerung der intrazellulären Granulen von CTL
5. Zielzelle-Apoptose
6. CTL-Ablösung von der getöteten Zielzelle

# 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

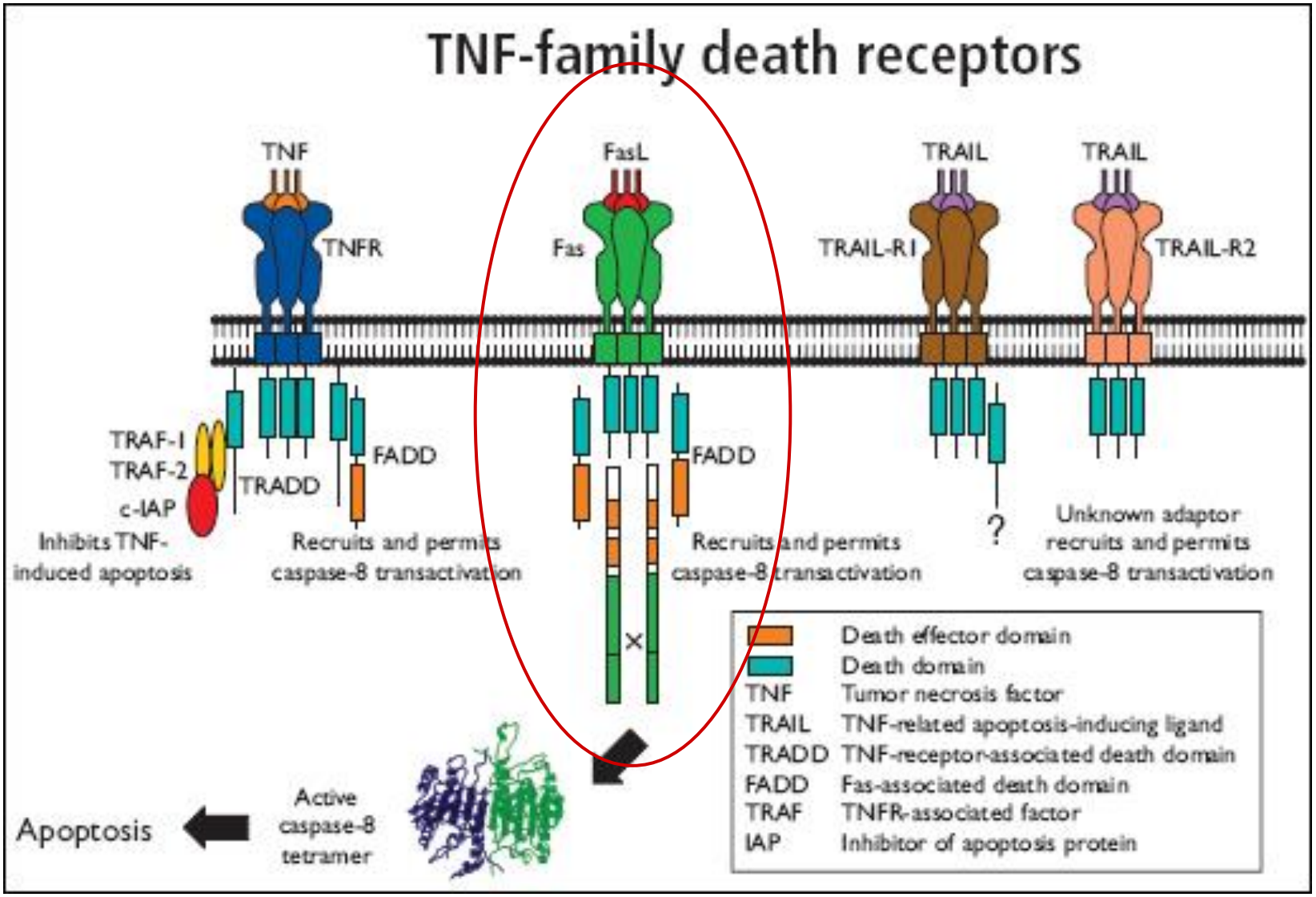



Granzyme B:

Induktion der Apoptose

Granzyme A:
DNA-Fragmentierung

# Extrinsic Apoptosiswege



# Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

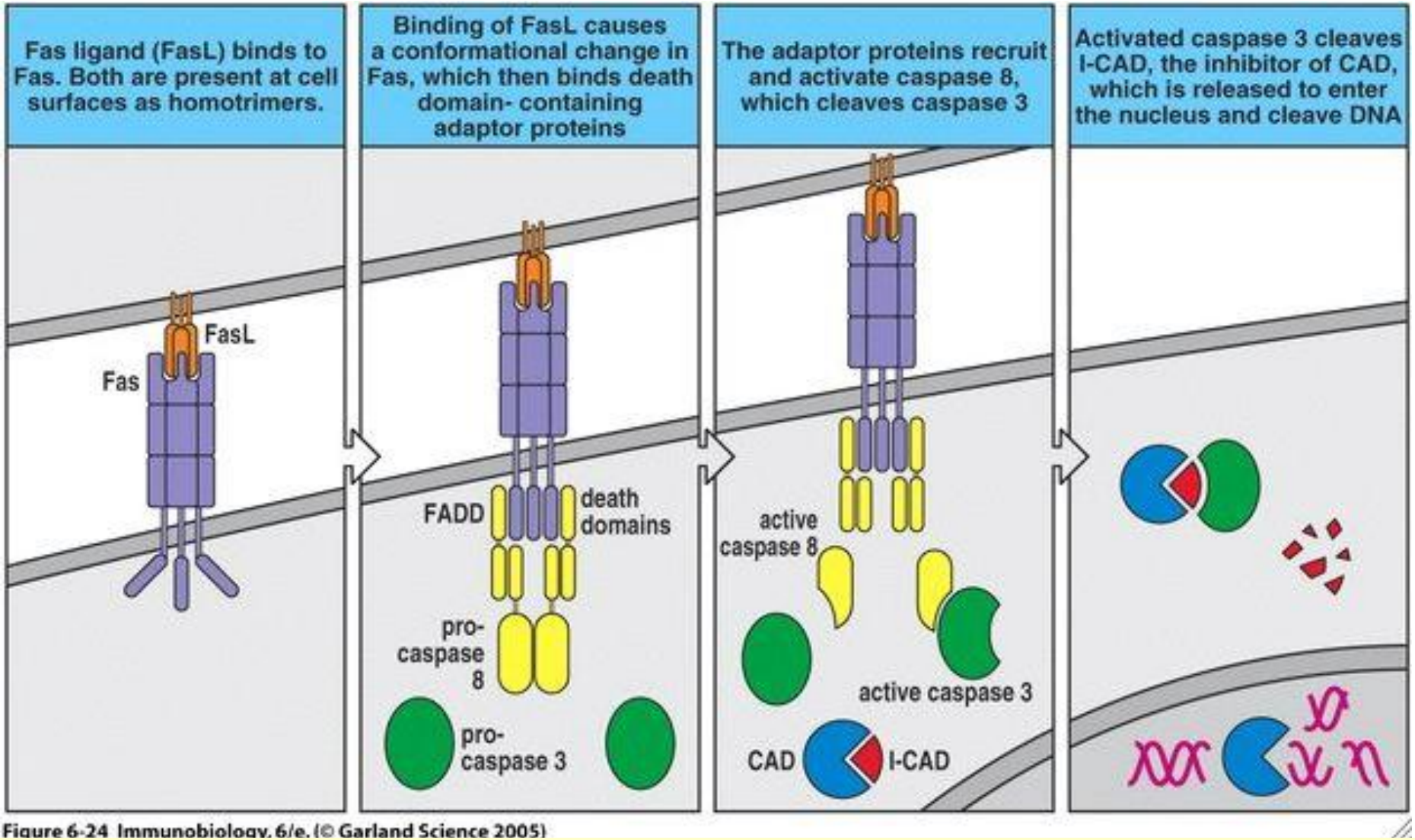



Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

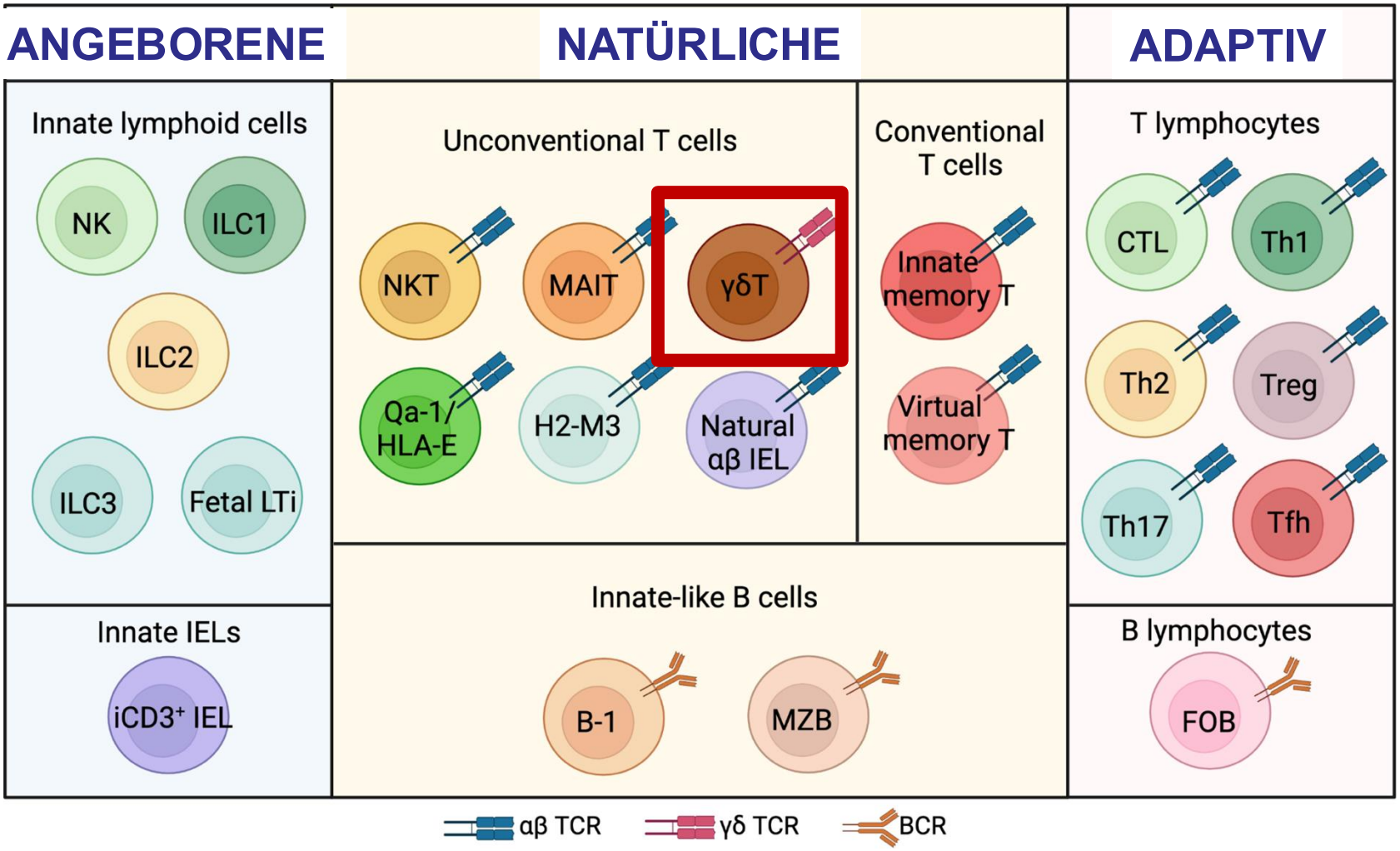
**When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.**

# Zytotoxizität

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

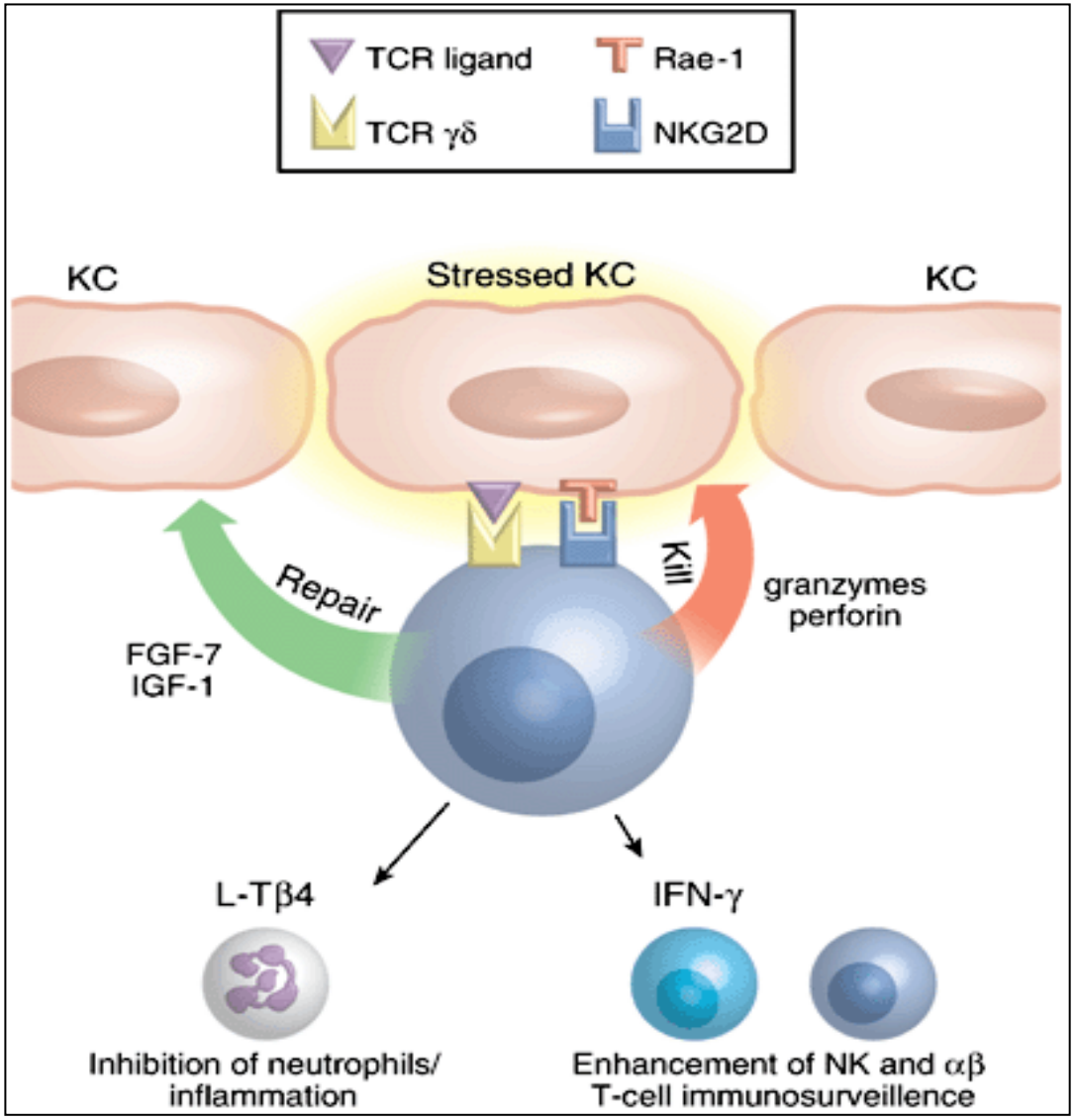
- intraepidermale Lymphozyten: CD4- und CD8-
- intraepitheliale Lymphozyten: CD8+
- werden beim embryonalen Leben produziert
- keine Rezirkulation,
- geringe TcR - Diversität → Gewebespezialisierung zur Erkenneung bestimmter Antigene

Antigen Erkennung: - MHC-unabhängig, aber antigenspezifisch

Funktionen: „ immunologische Überwachung der Körperoberflächen”

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

# γδ T- Zellen

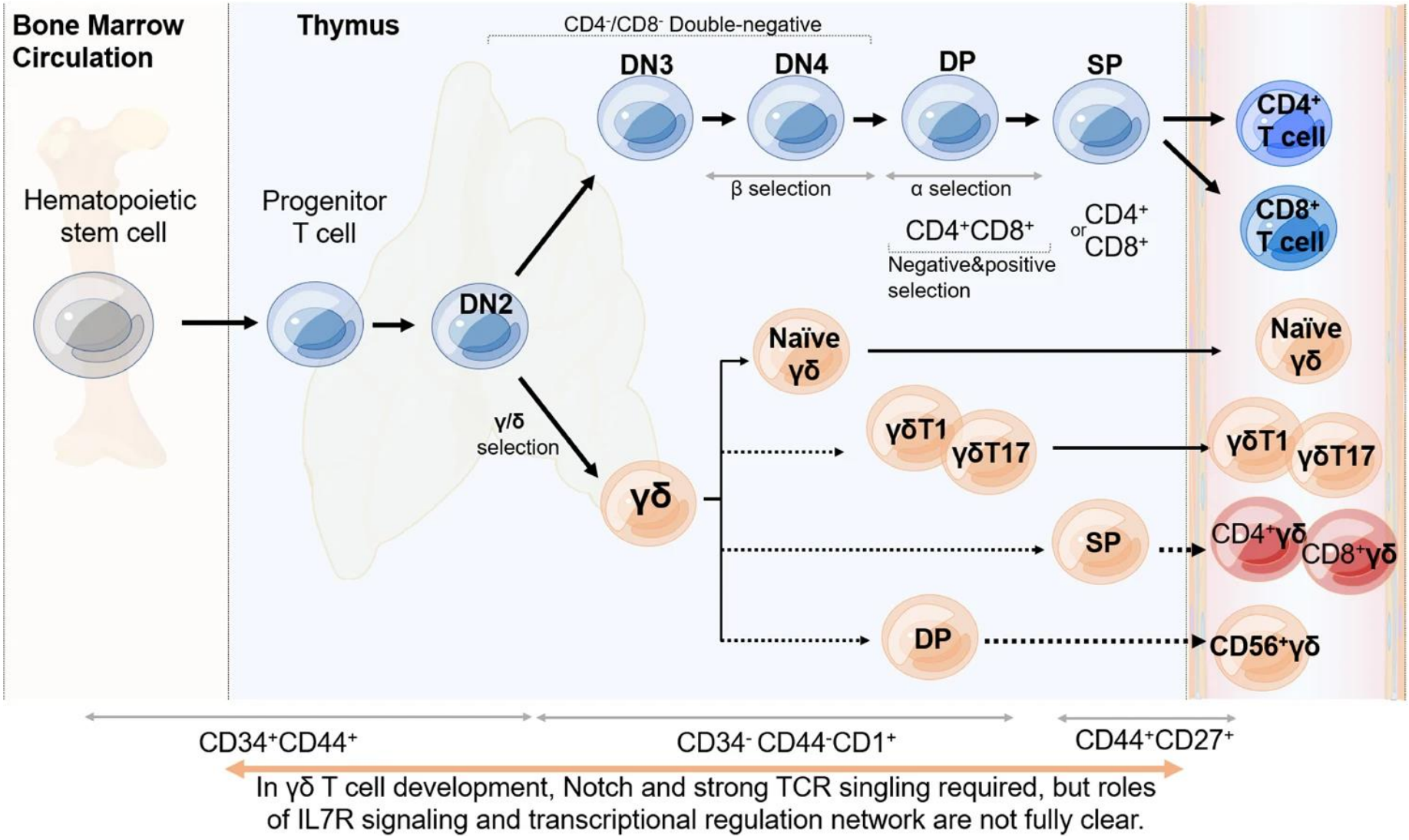



**Die von Gamma-Delta-T-Zellen erkannten Antigene:**

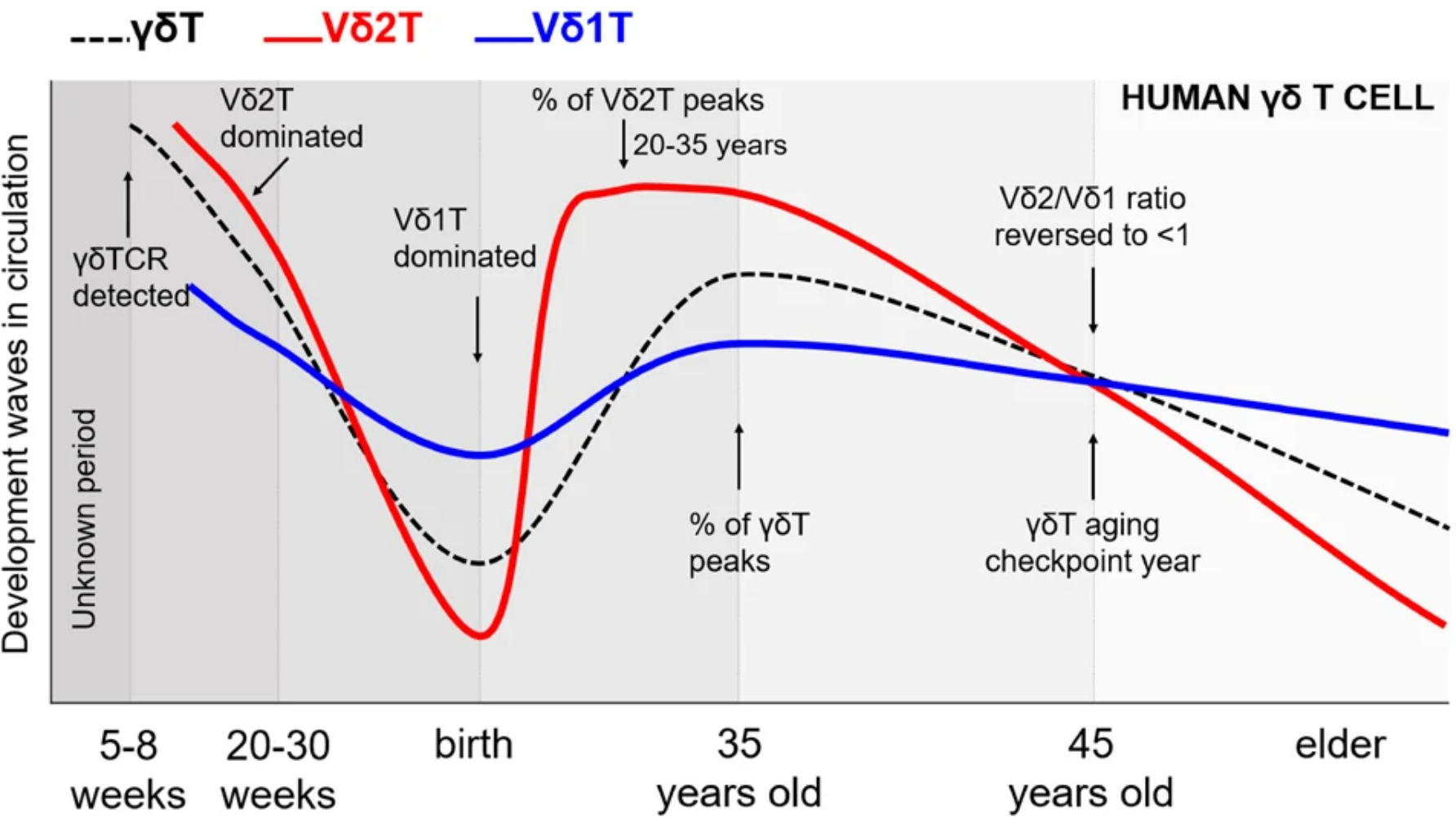
welche konstitutiv auf körpereigenen Zellen und auf mikrobiellen Erregern nachgewiesen werden können:

- 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

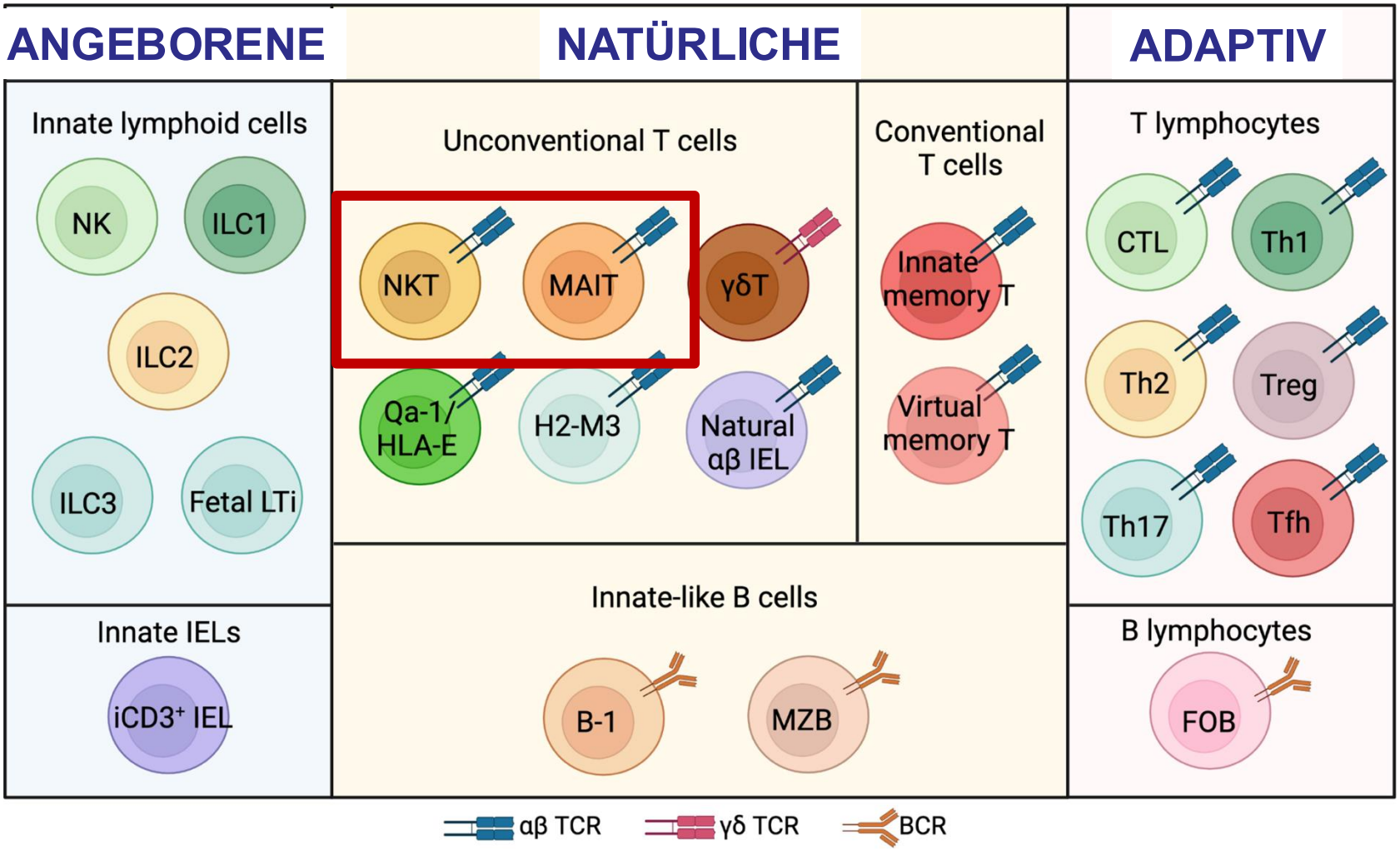


# Zytotoxizität

Inkt und MAIT-Zellen

# Effektor Lymphozyten

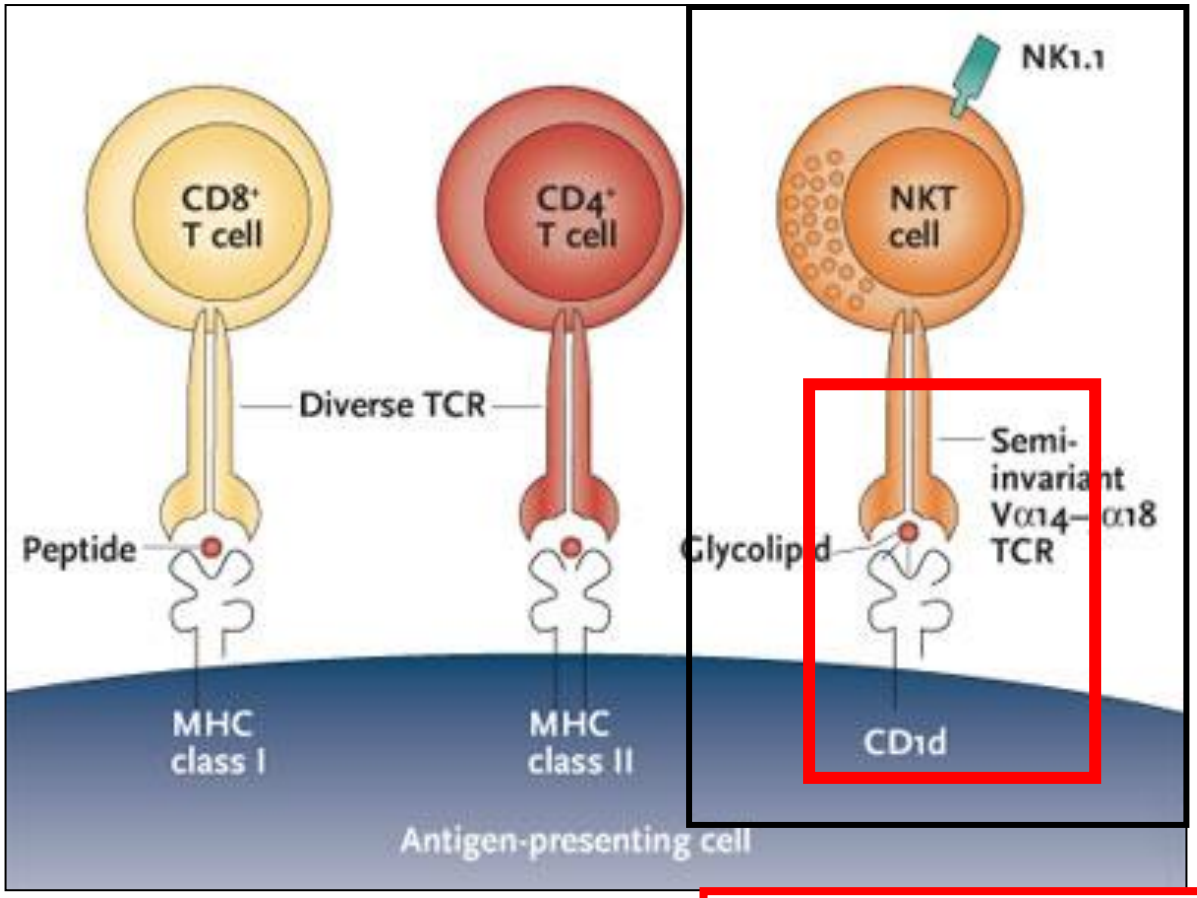
From: Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease




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

# iNKT-Zellen

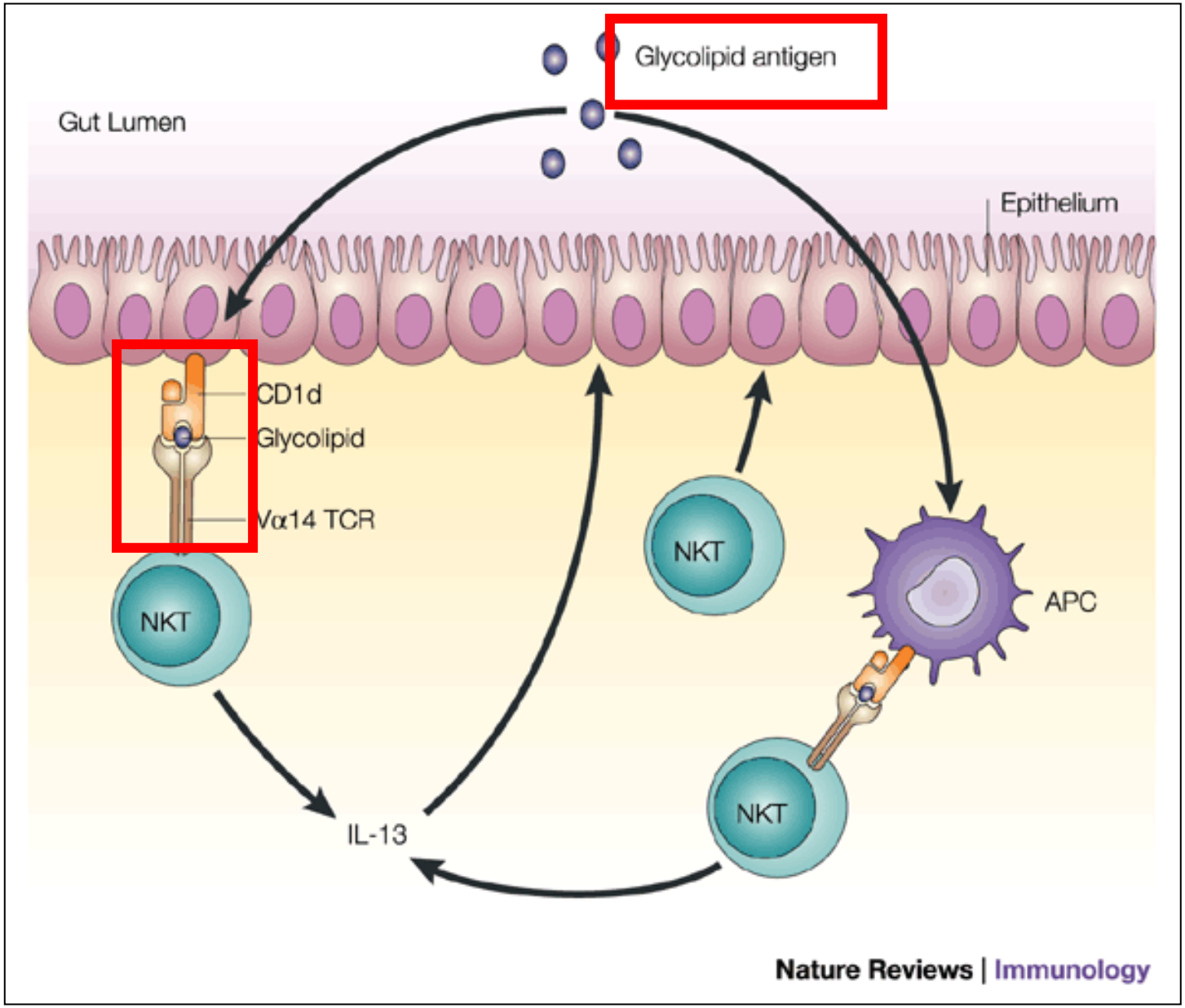



TcR/CD3+

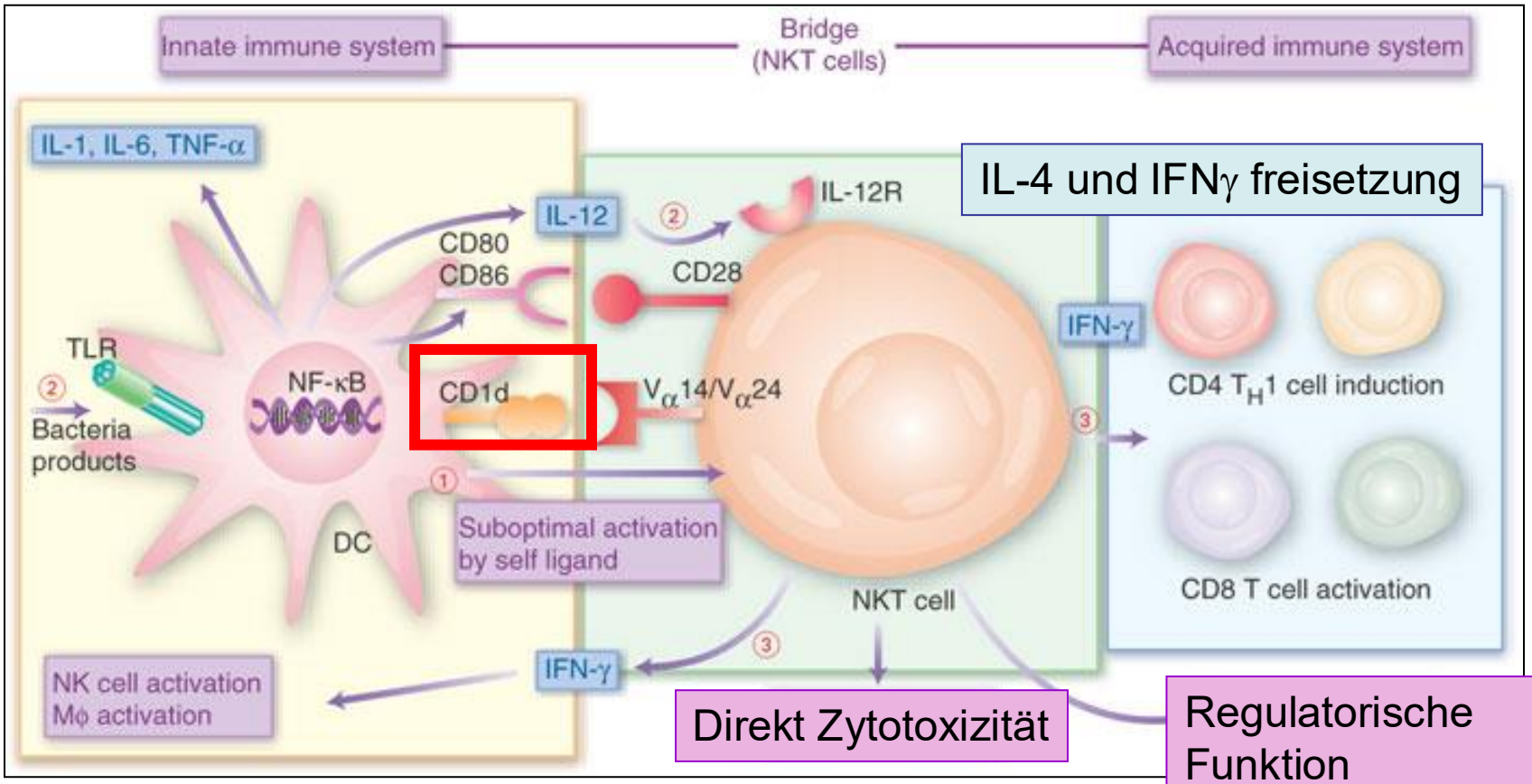
NKR-P1A+
CD56+

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

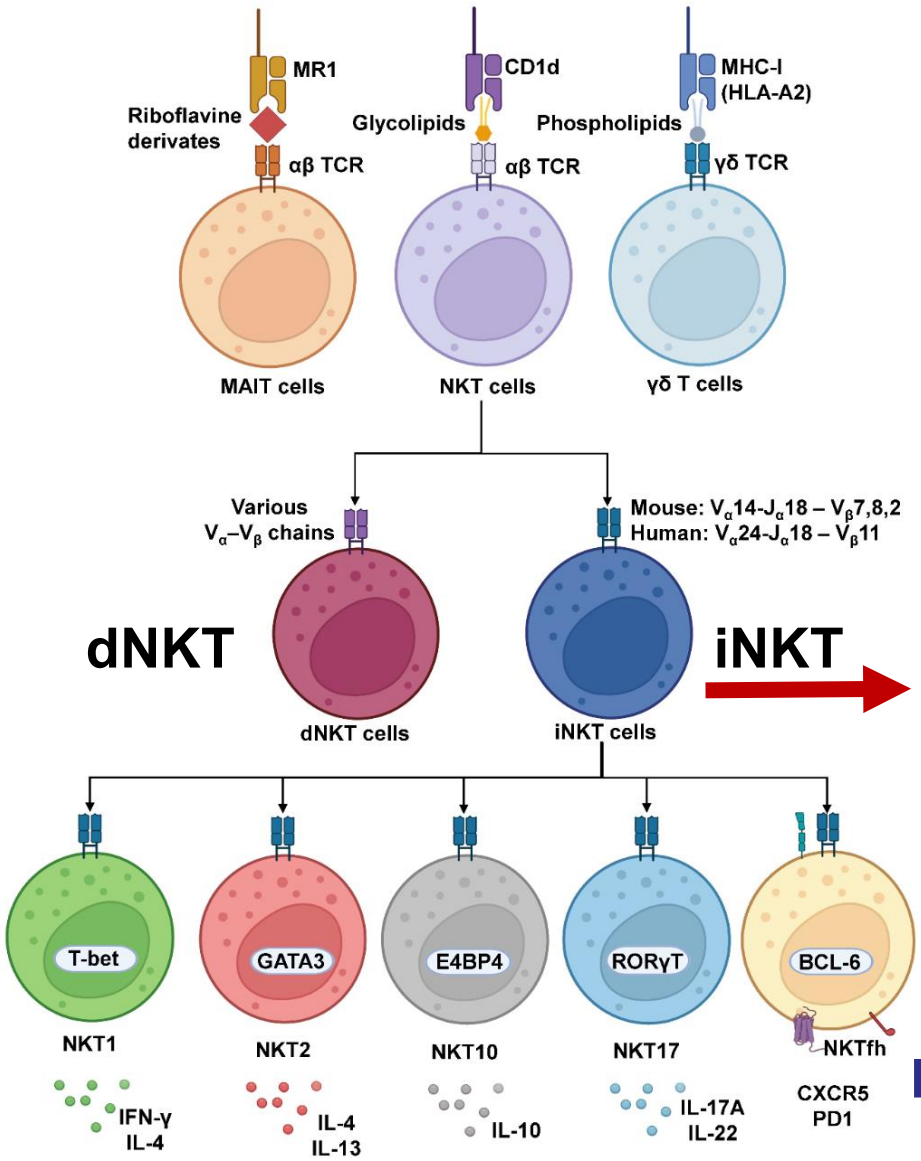
# NKT-Zellen



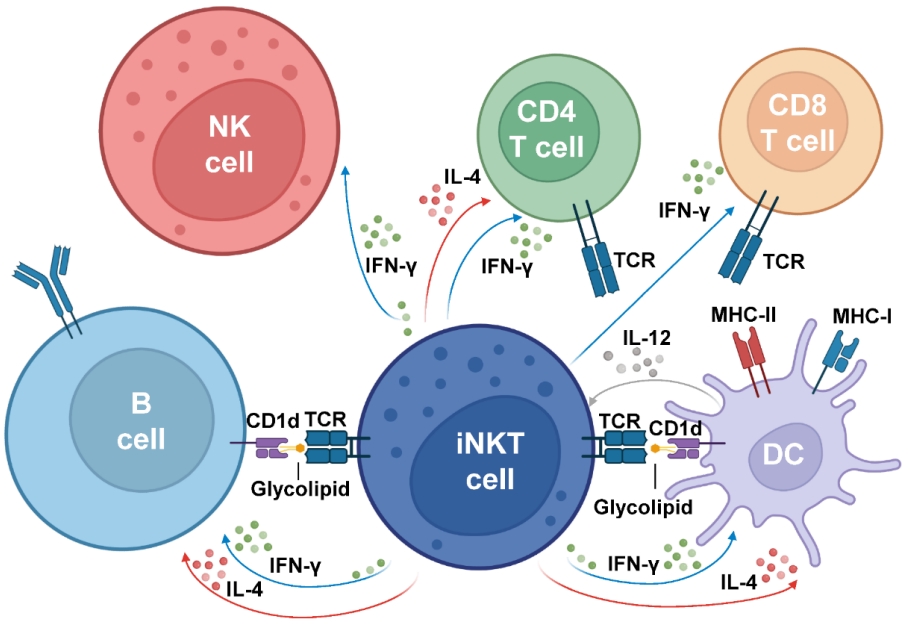

Perforin+

Granzyme+

# iNKT-Zell Untergruppen



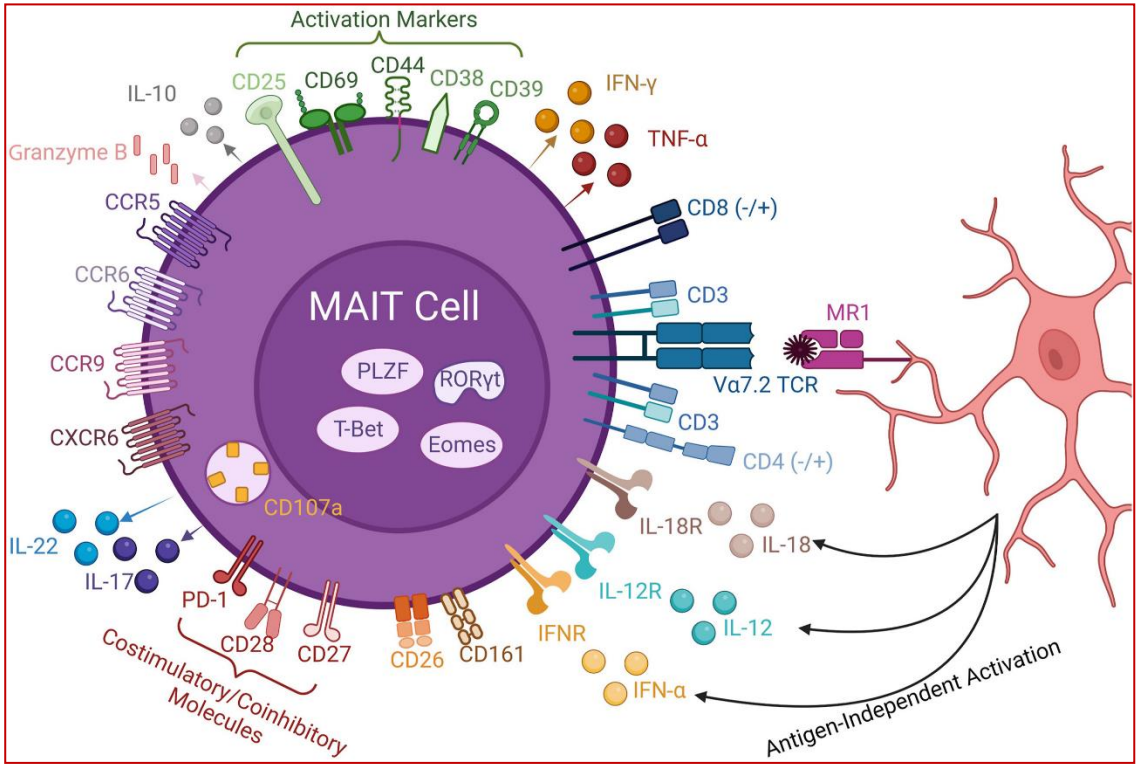

## Transaktivierung




## Polarisierung

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

# Funktion von MAIT-Zellen

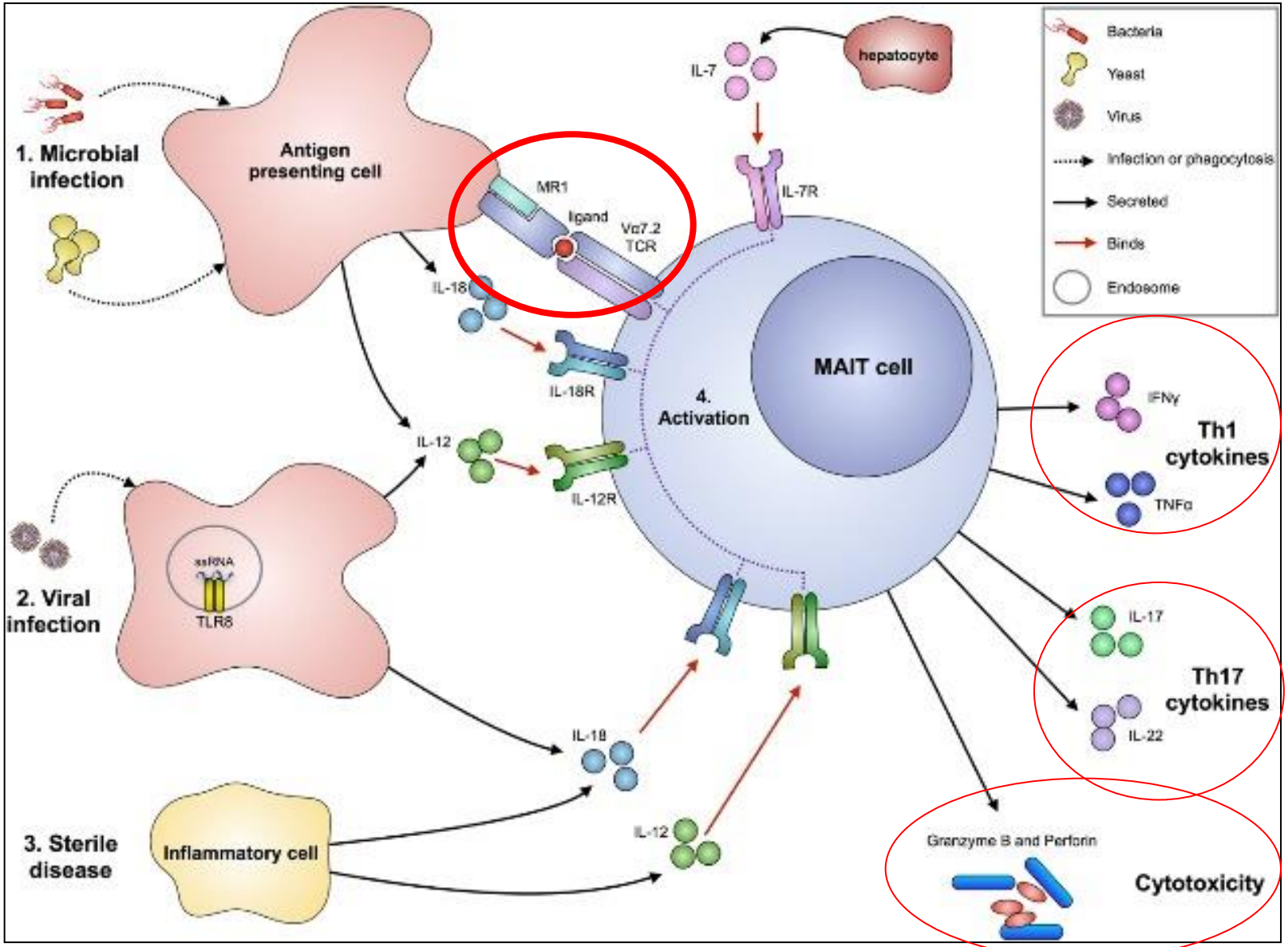



**MAIT-Zellen befinden sich überwiegend im Magen-Darm-Trakt, in den mesenterialen Lymphknoten und in der Leber**
**Bei Kontakt mit der kommensalen Mikroflora vermehren sich MAIT-Zellen und entwickeln einen Gedächtnisphänotyp**
**Sie sind wichtig für den antimikrobiellen antibakteriellen Schutz und produzieren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

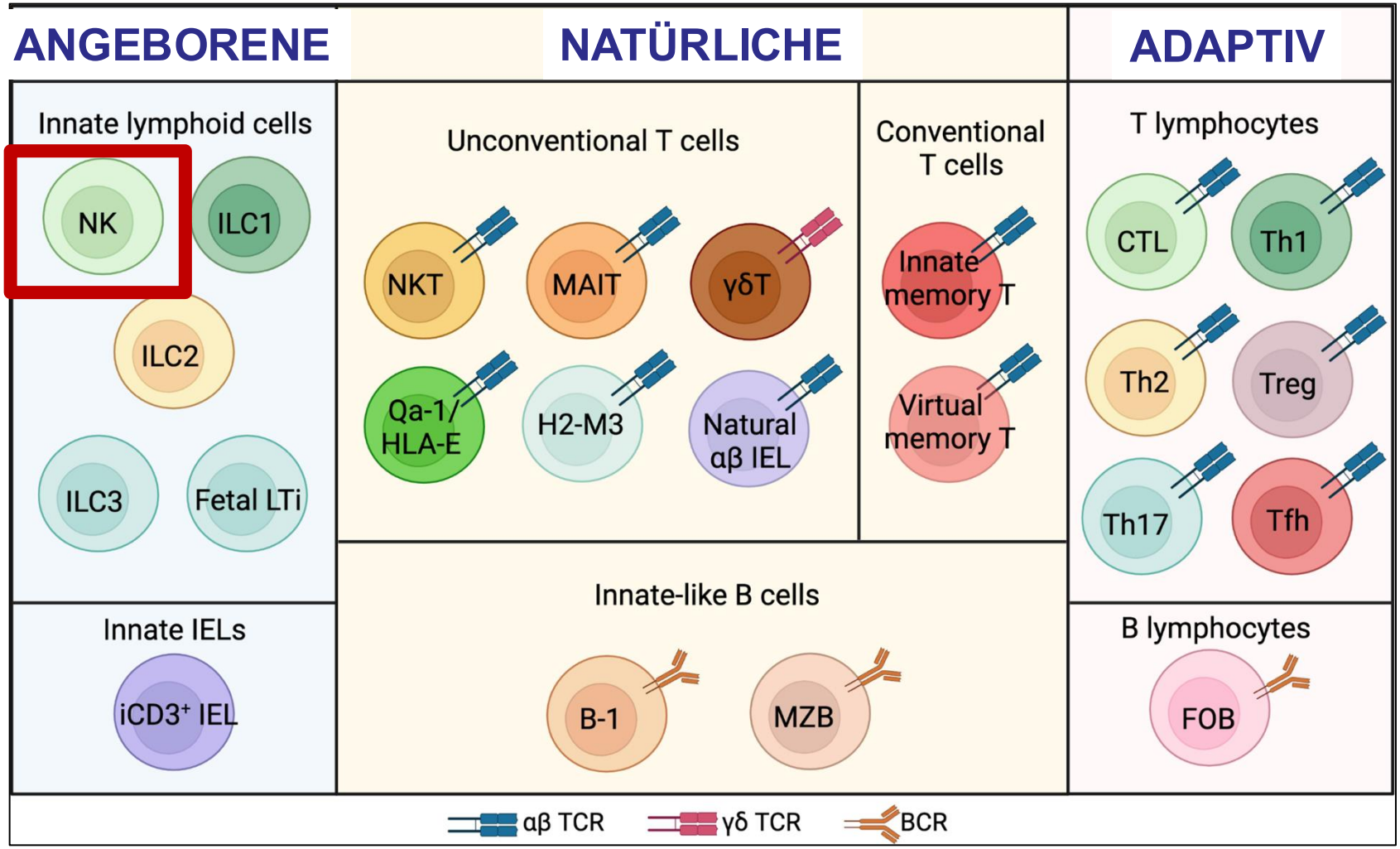


# Zytotoxizität

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

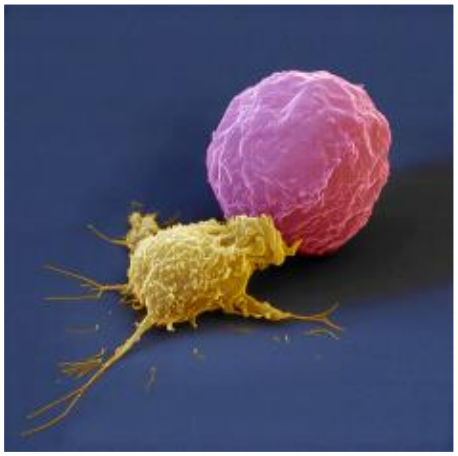
J Immunol. 2022;209(2):199-207. doi:10.4049/jimmunol.2200074

# Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

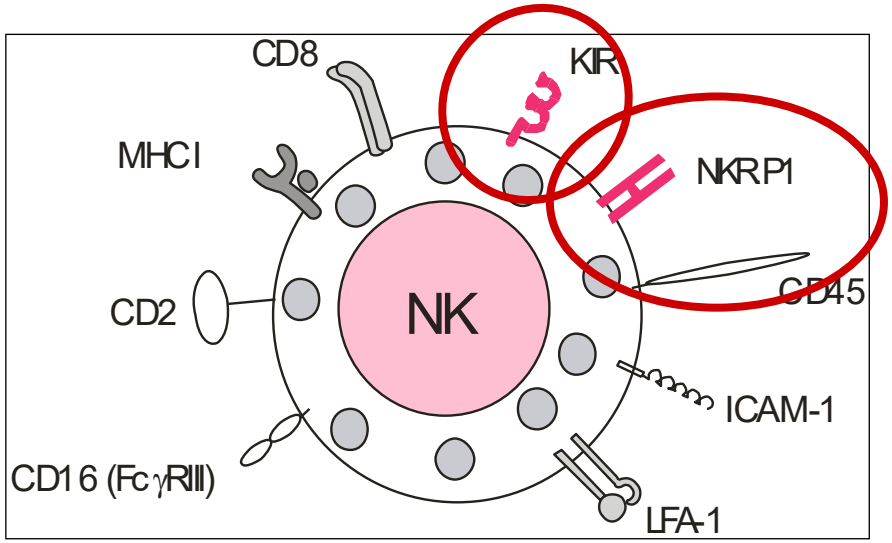
- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen
  large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten

- 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

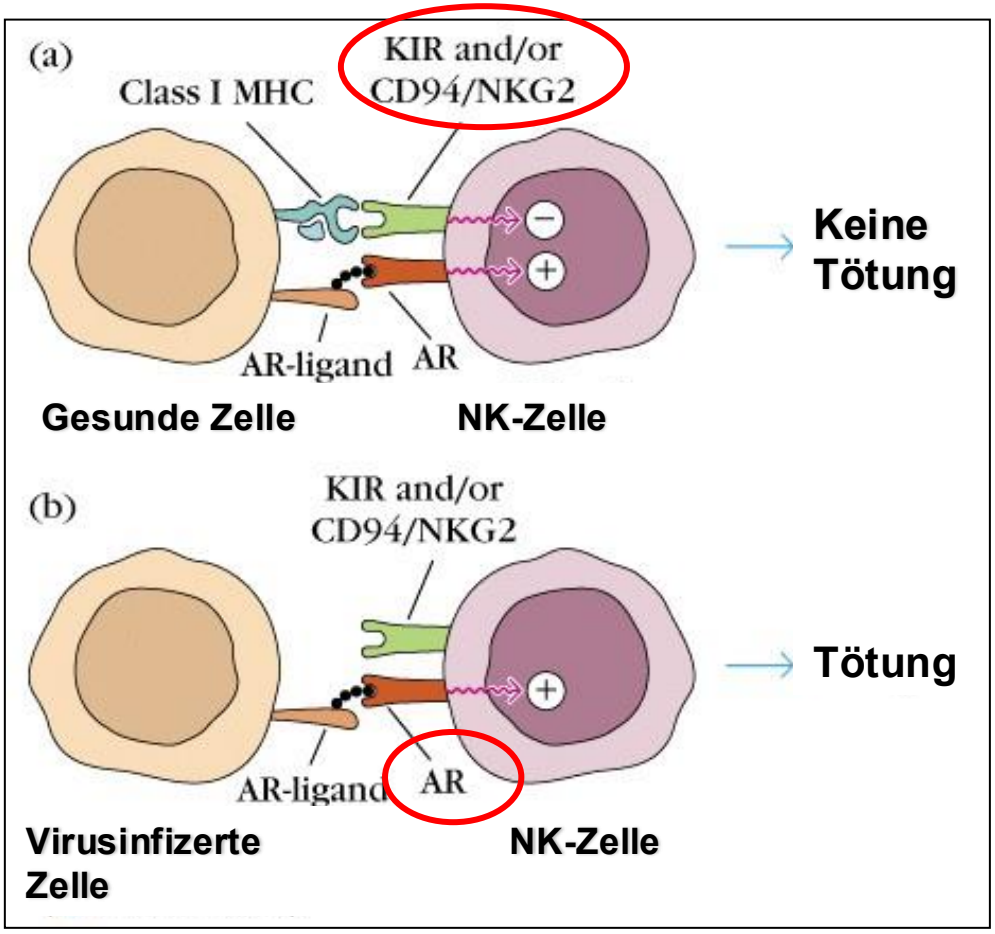
# NK-Zell-Rezeptoren:




**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

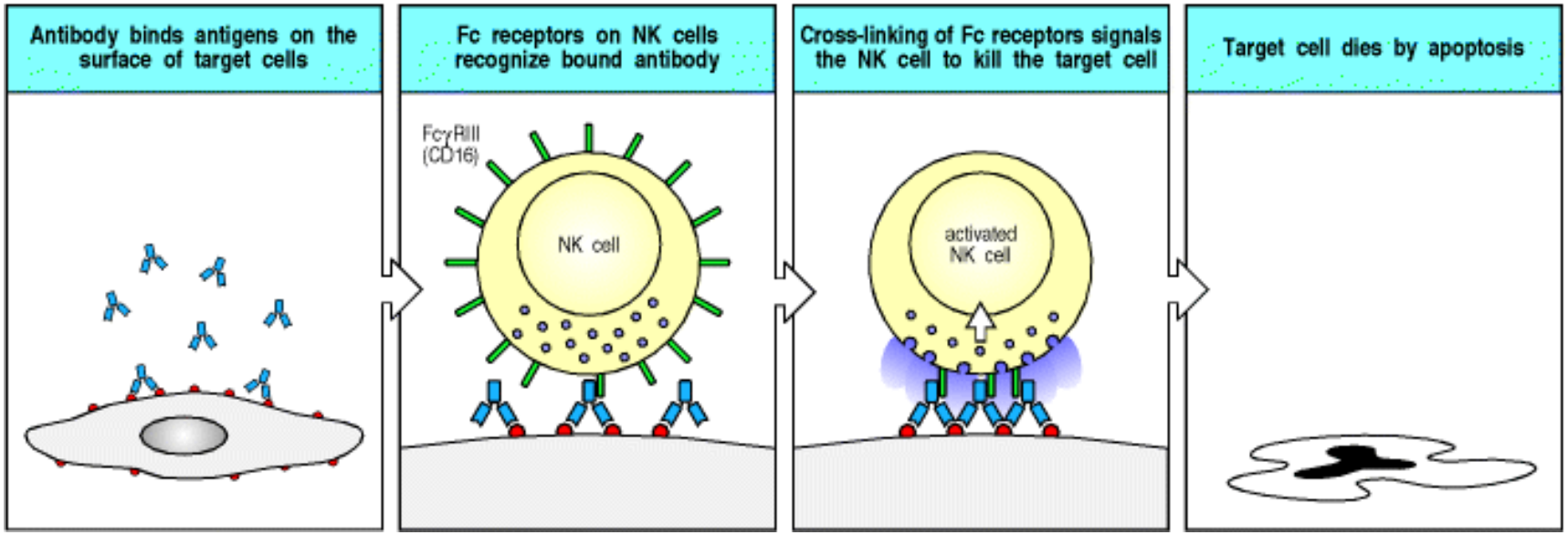



**Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen**

**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**

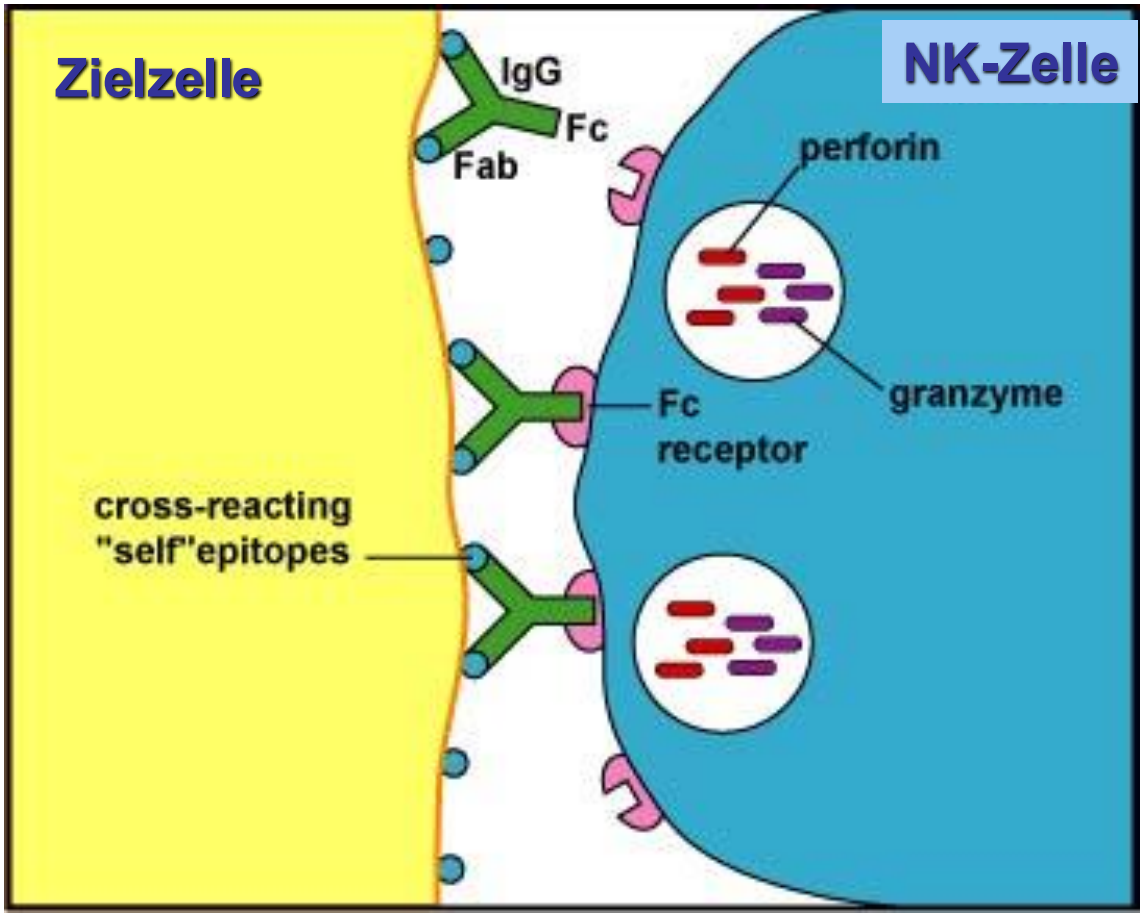
# ADCC: IgG-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität




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**

# Th1-Zell vermittelte zelluläre Immunantwort

=

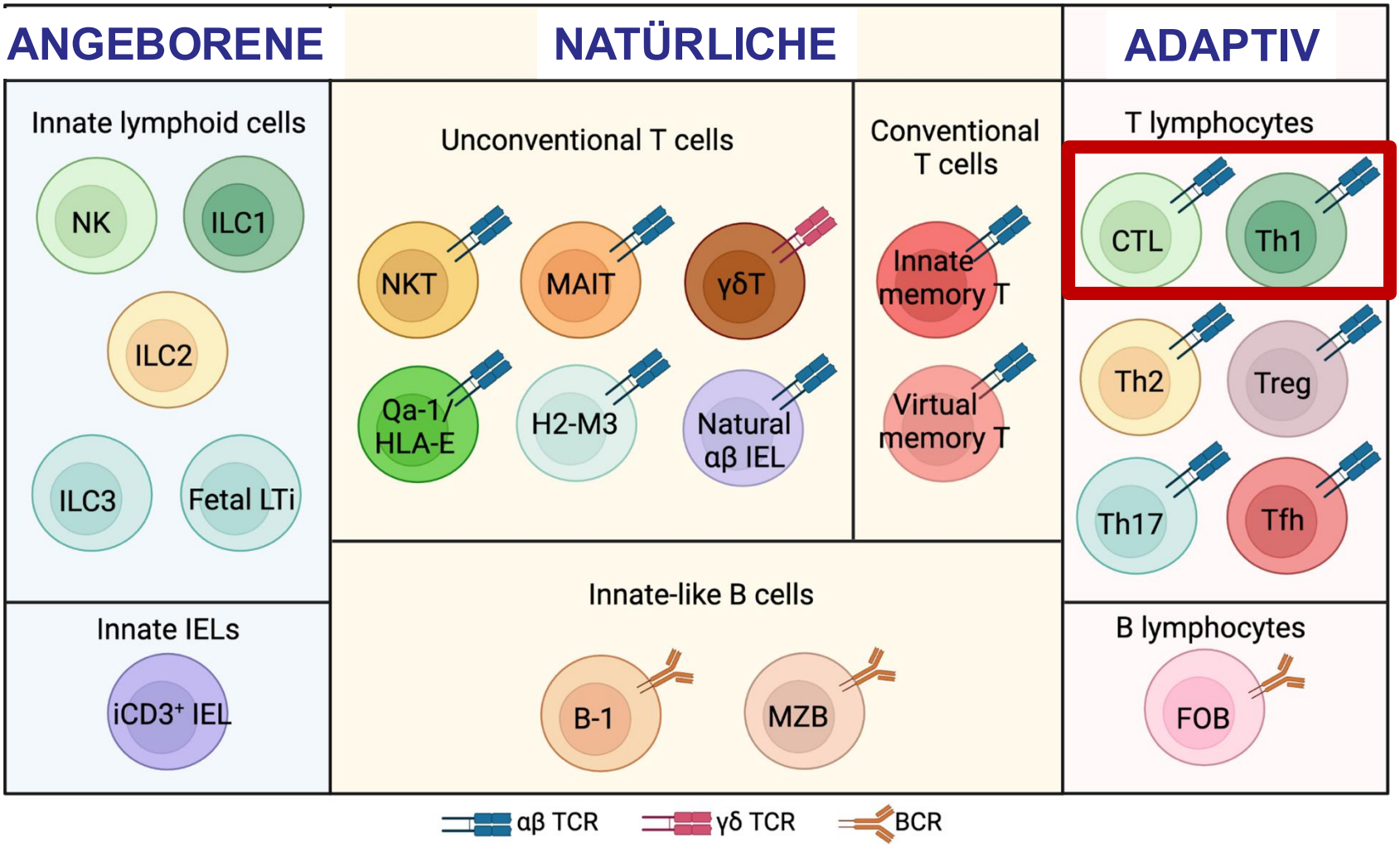
Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion

=

Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ-IV (DTH)

# 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 Bakterien

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

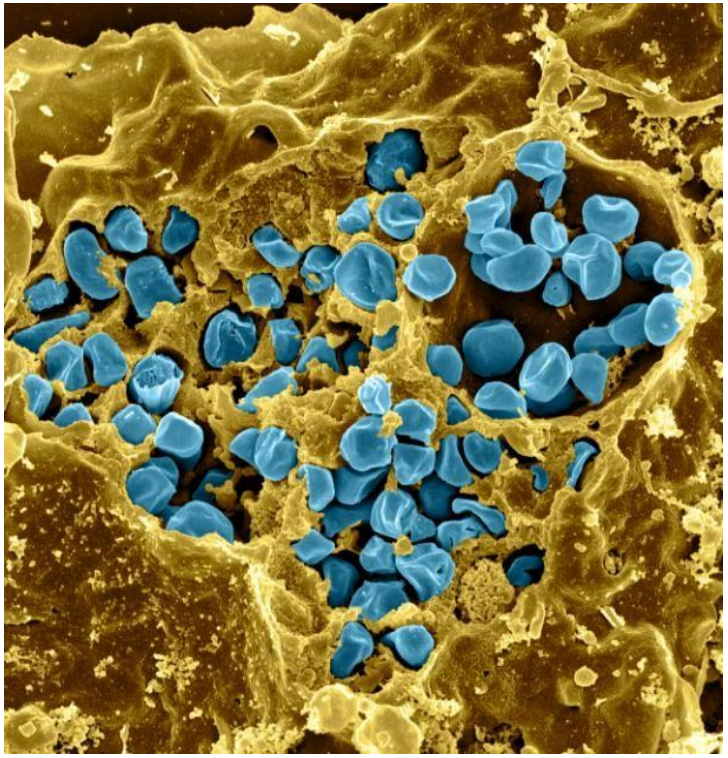
↓

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):

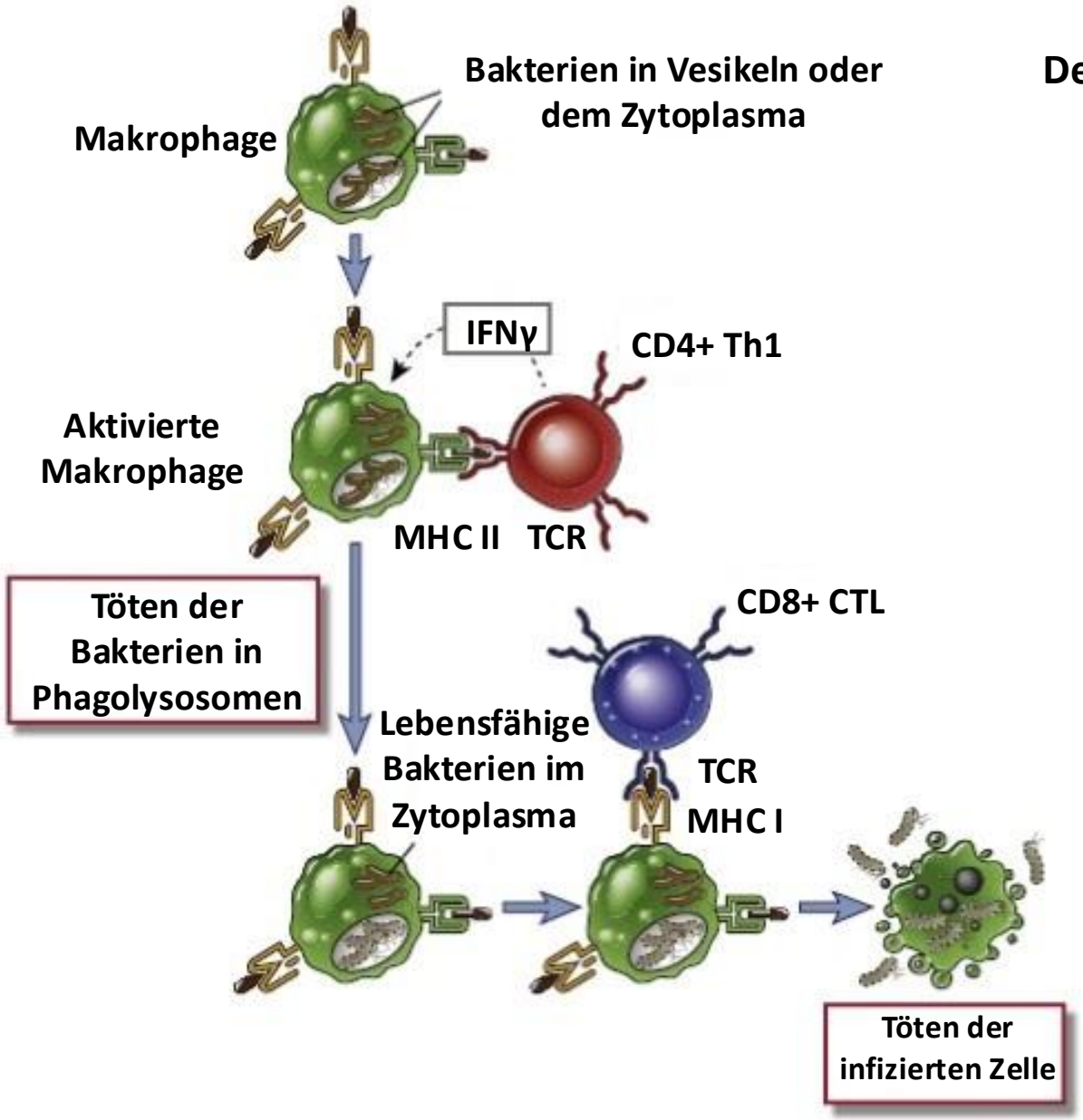
- **"Flucht"** aus Vesikeln **in das Zytoplasma** (z.B. *Shigella, Listeria, Francisella*)[20, 21.]
- **Hemmung der Phagolysosomreifung** (e.g. *Mycobacterium, Legionella*)[22.]
- **Überleben im Phagolysosom** (e.g. *Coxiella burnetii, Yersinia*)[23.]

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.

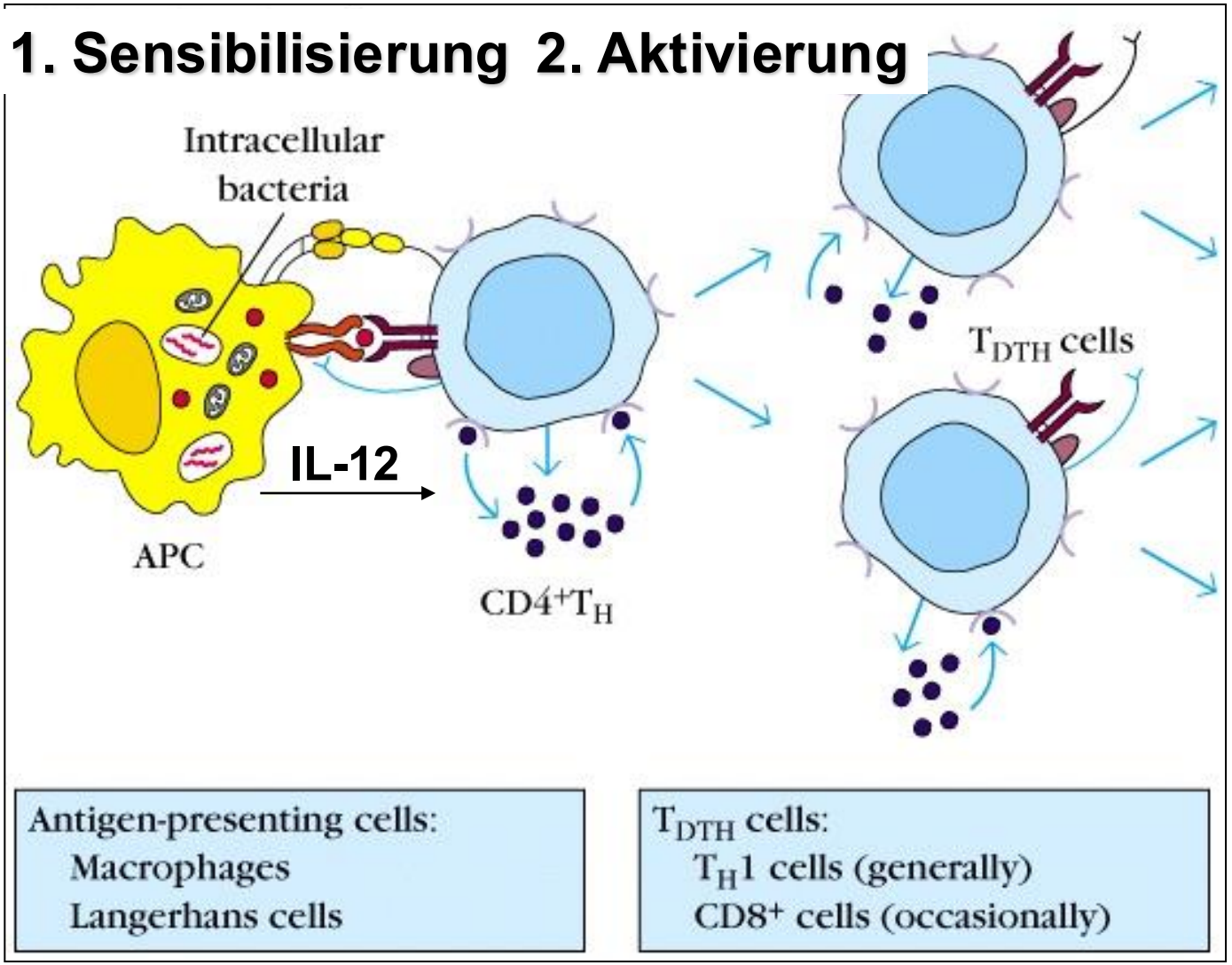
  APC (meistens Makrophagen oder Langerhans-Zellen) produzieren IL-12, um Th-Zellen zu induzieren.

- **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).

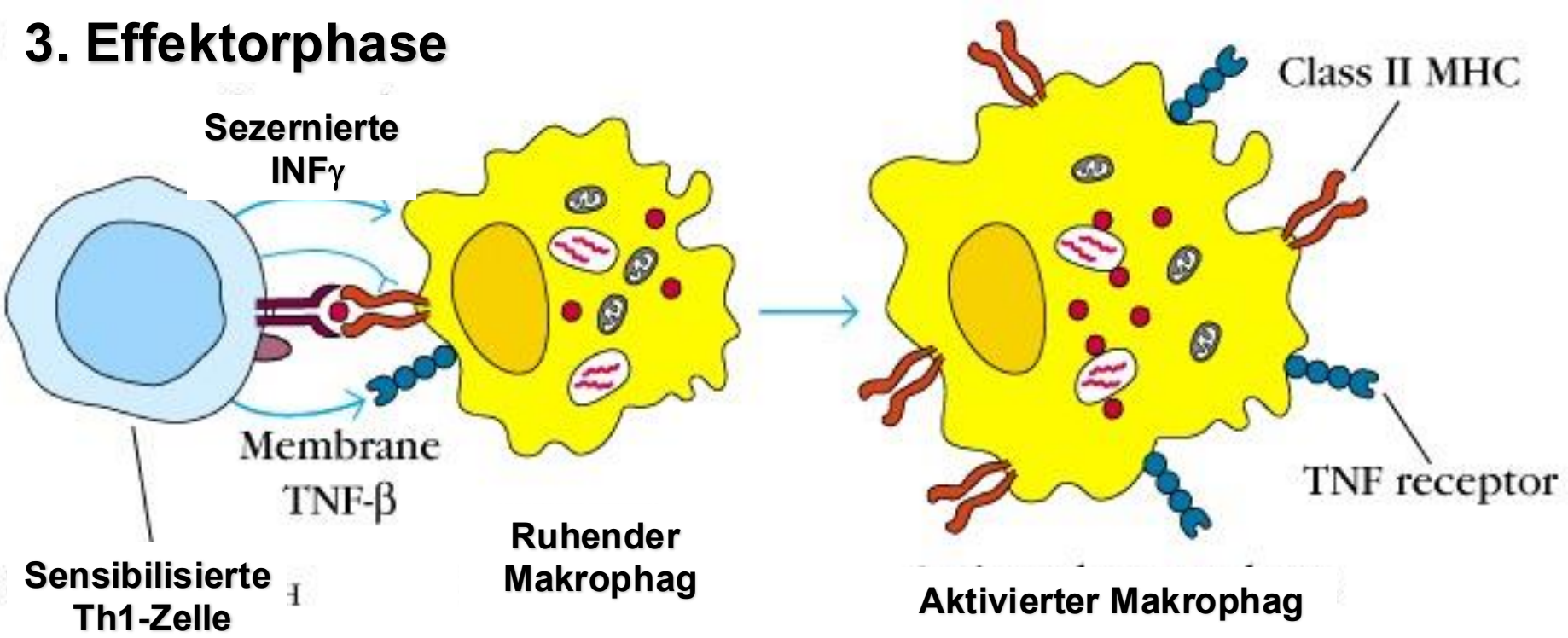
  Nur 5% der Leukozyten sind T-Zellen, 95% sind unspezifisch.

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



# Nach dem zweiten Antigenkontakt

## 3. Effektorphase




**Th1-Produkte:**

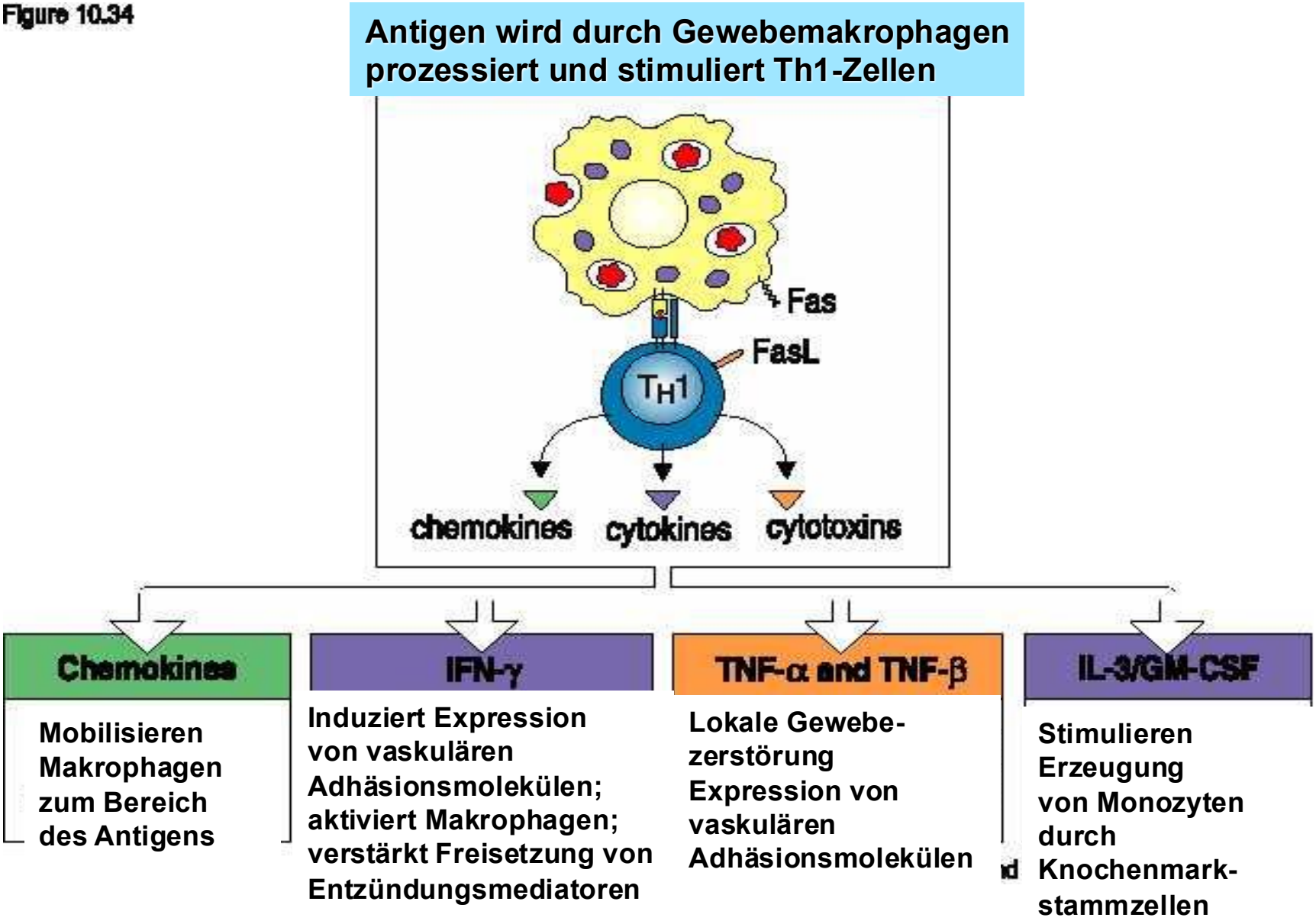
| | |
|---|---|
| Cytokines: | IFN-γ, TNF-β, IL-2, IL-3, GM-CSF |
| Chemokines: | IL-8, MCAF, MIF |

**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)

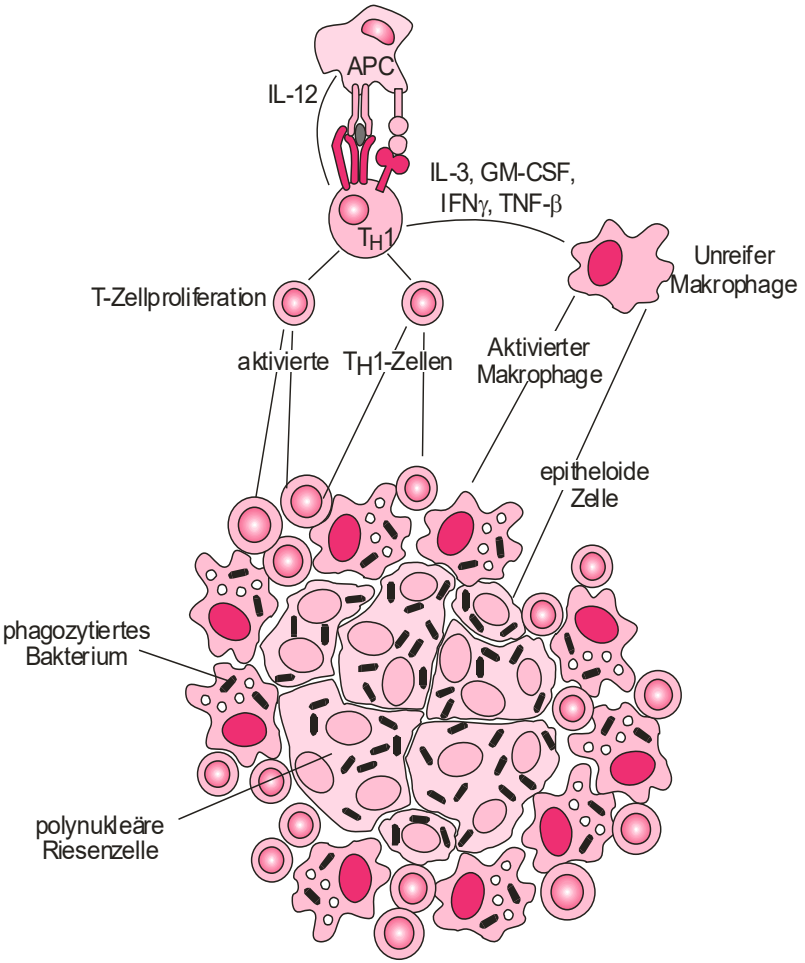
**Granulomatosus Reaktion:** wenn intravesikuläre Krankheitserreger in den Zellen überleben (persistieren), lösen eine verlängerte DTH-Antwort aus – **chronische Infektion**

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

Rieserzelle, epitheloide Zelle

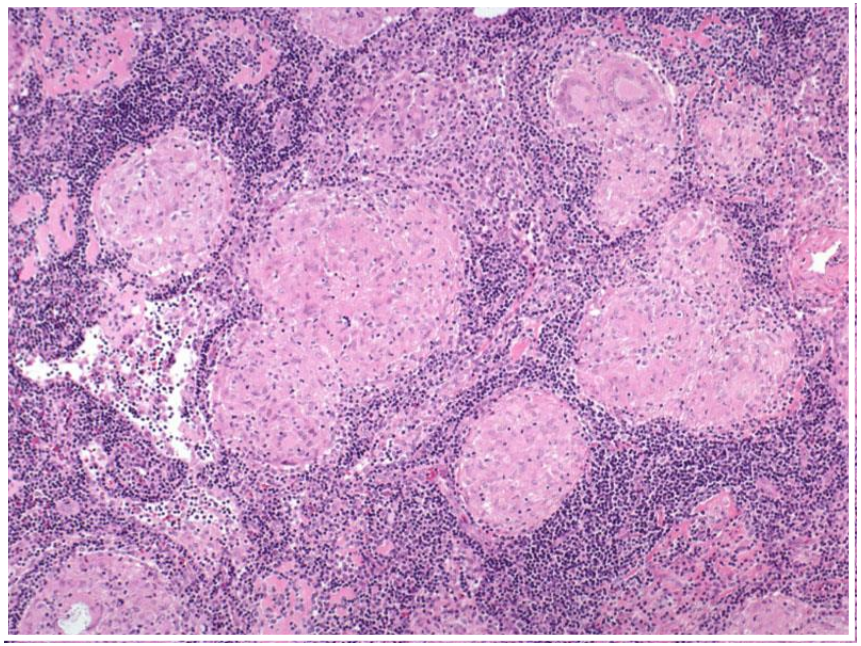
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

## Struktur eines Granuloms

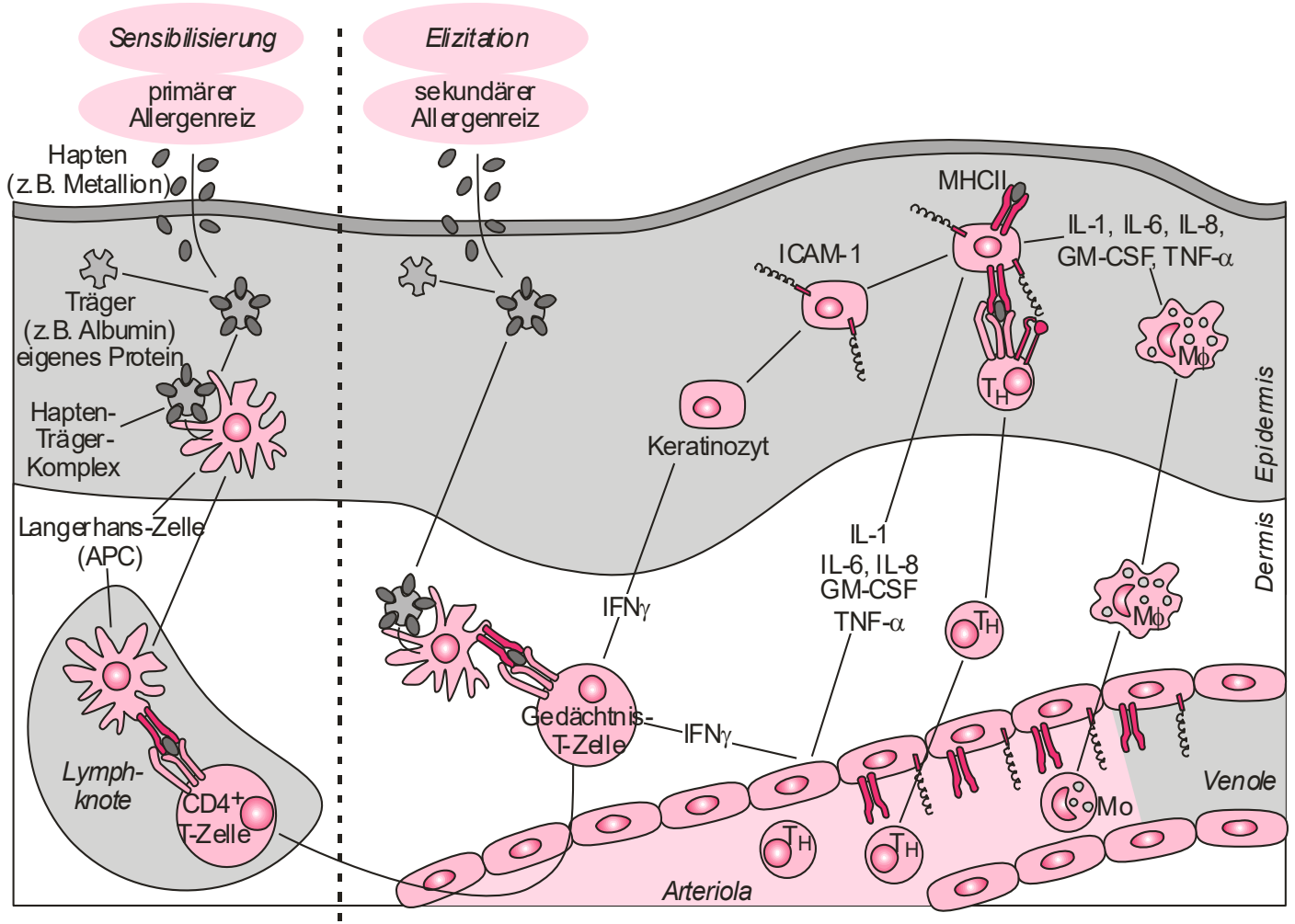


# Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose



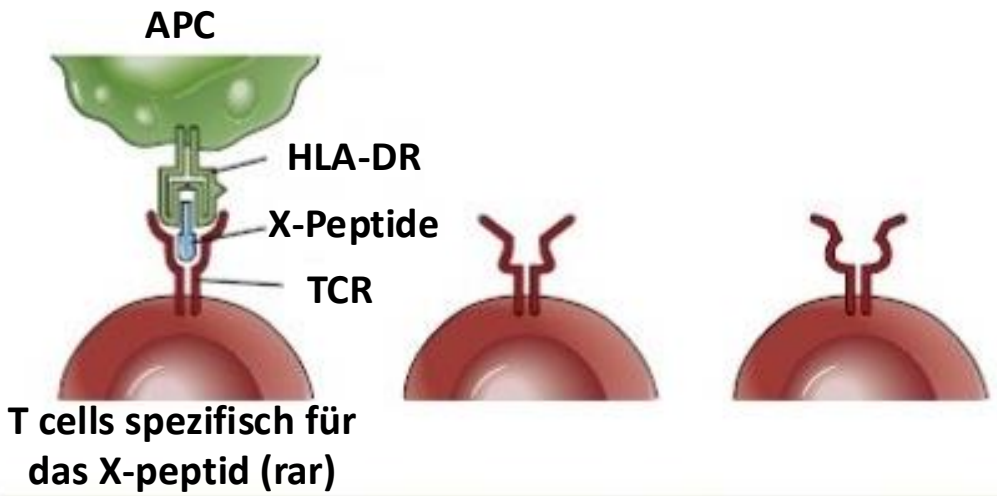



# Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion



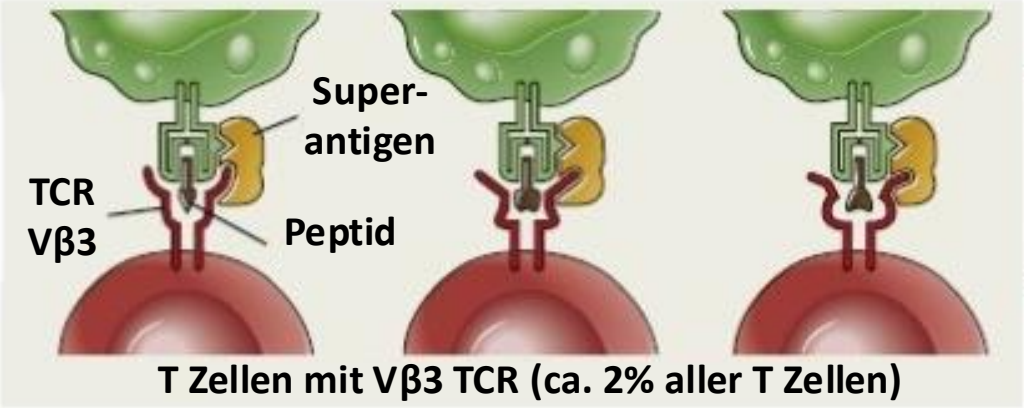
# Superantigene

**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.])