

Grundlagen der Immunologie

10. Vorlesung

Erster Schritt der spezifischen Immunantwort:

**T und B-Zell-Aktivierung, Signaltransduktion
T-Zell-Polarisierung**

Ferenc Boldizsár MD PhD

Hintergrund

4. Vorlesung: Definition der Antigene.
Moleküle der Immunologischen Erkennung:
Antikörper, B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren.

5.-6. MHC-Moleküle und Gene,
Antigenpräsentation

3. Praktikum Zellen des Immunsystems 2.
(Lymphozytengruppen)

Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung



Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

Systemische Antwort

2.

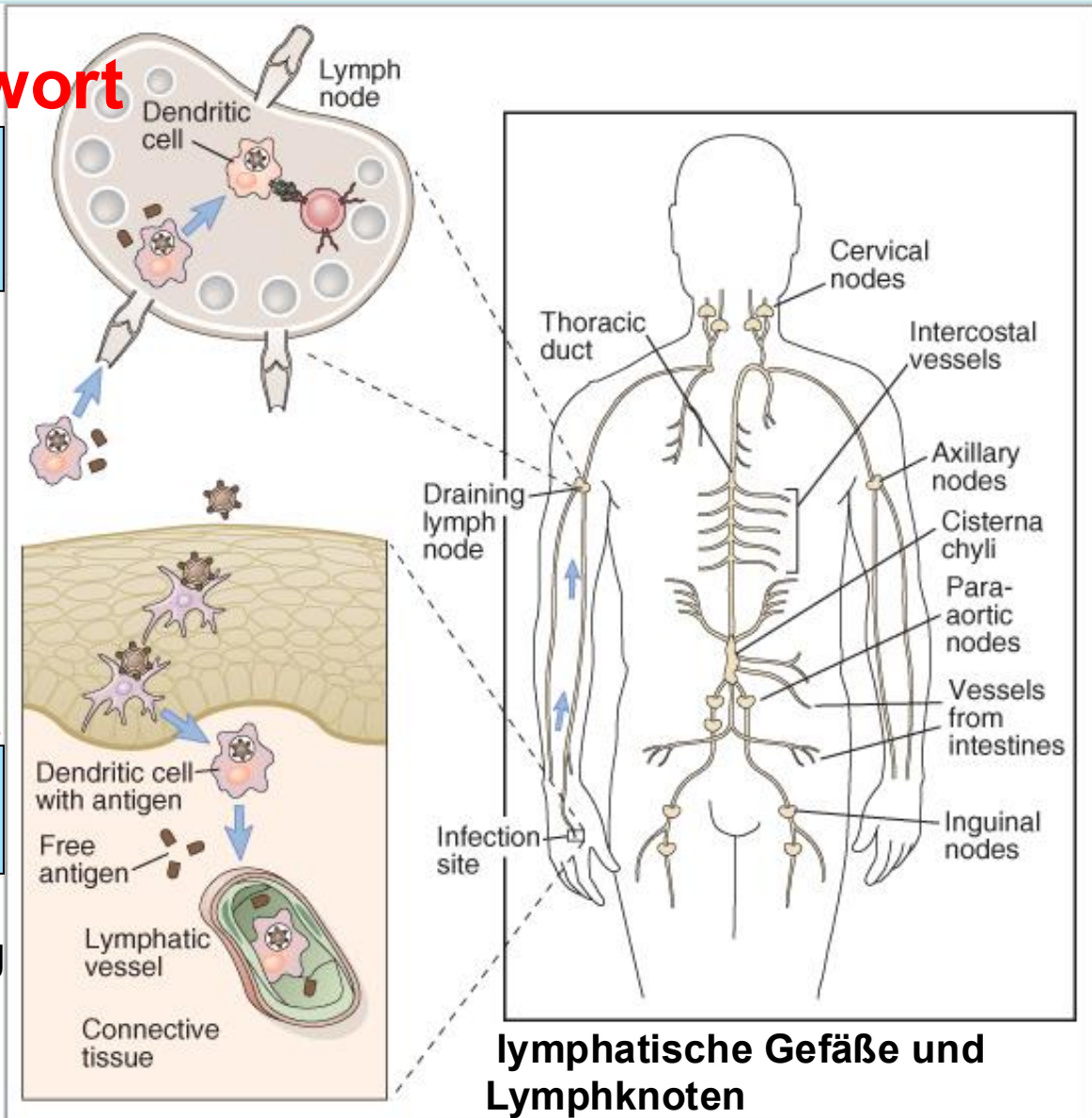
Antigen-
presentation und
T-Zell-
aktivierung

Lokale Antwort

1.

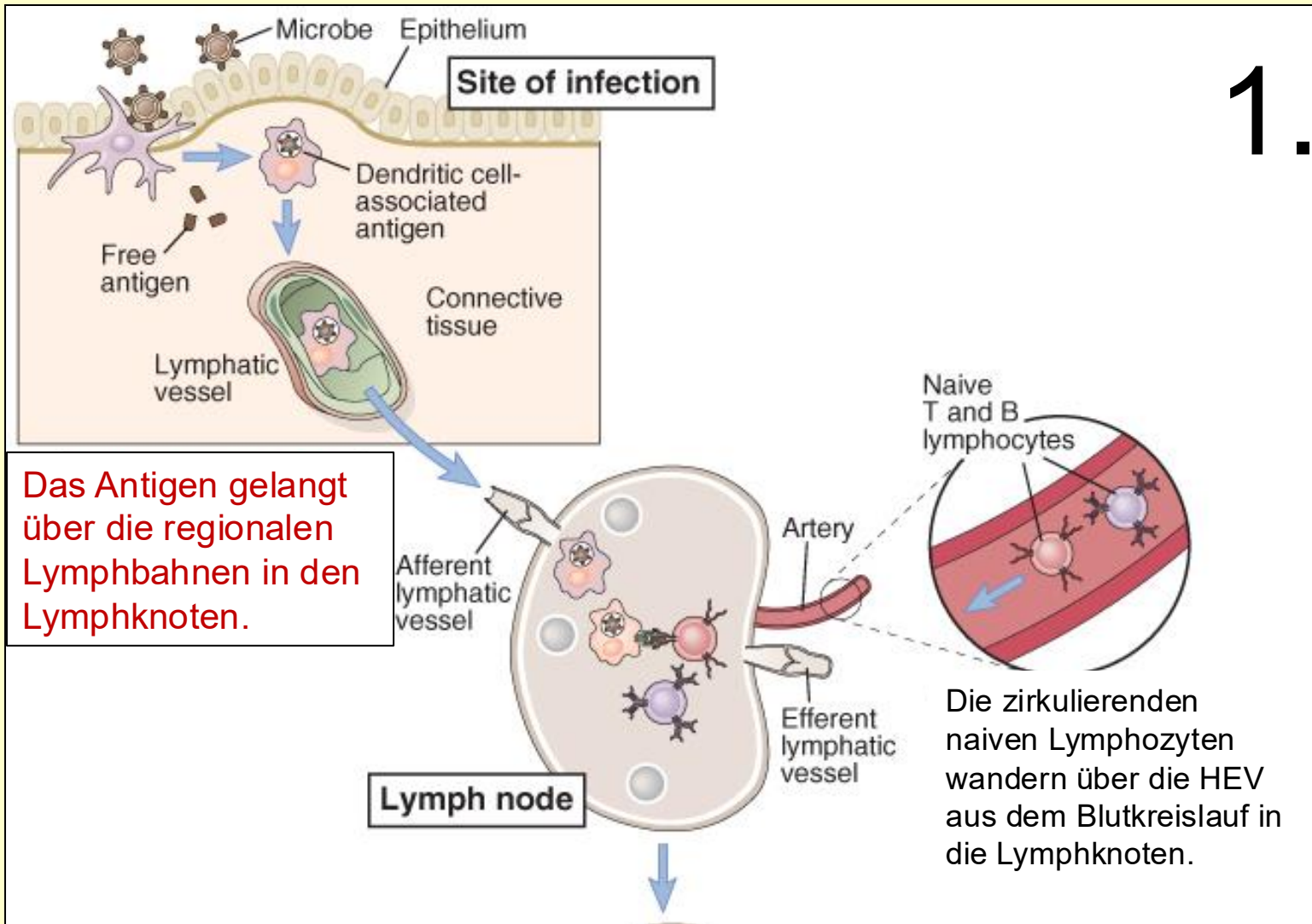
Antigen-
Aufnahme und
Transport

Entzündung



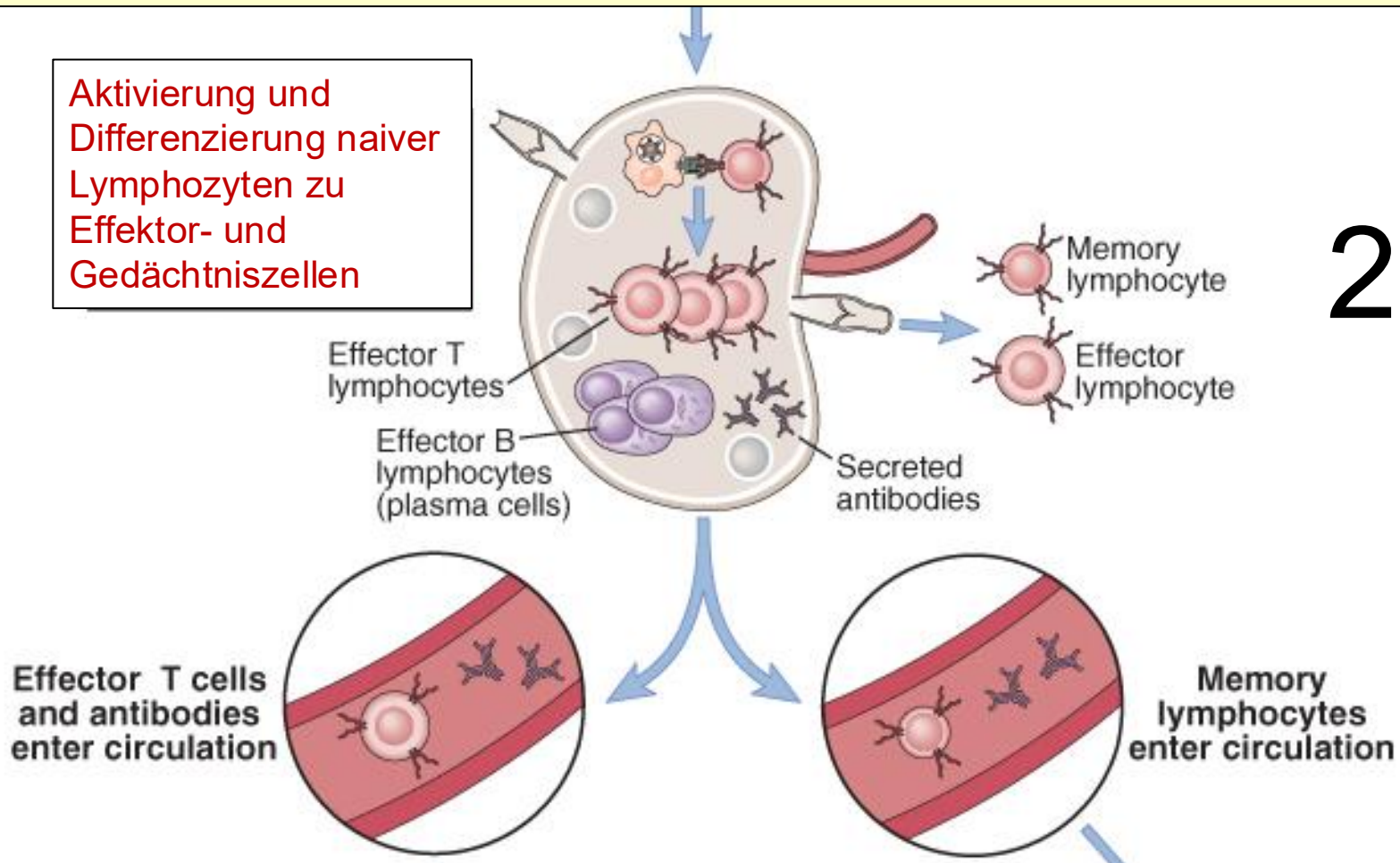
Hauptschritte der Immunantwort

1.



2.

Aktivierung und
Differenzierung naiver
Lymphozyten zu
Effektor- und
Gedächtniszellen



3.

Effector T cells
and antibodies
enter circulation

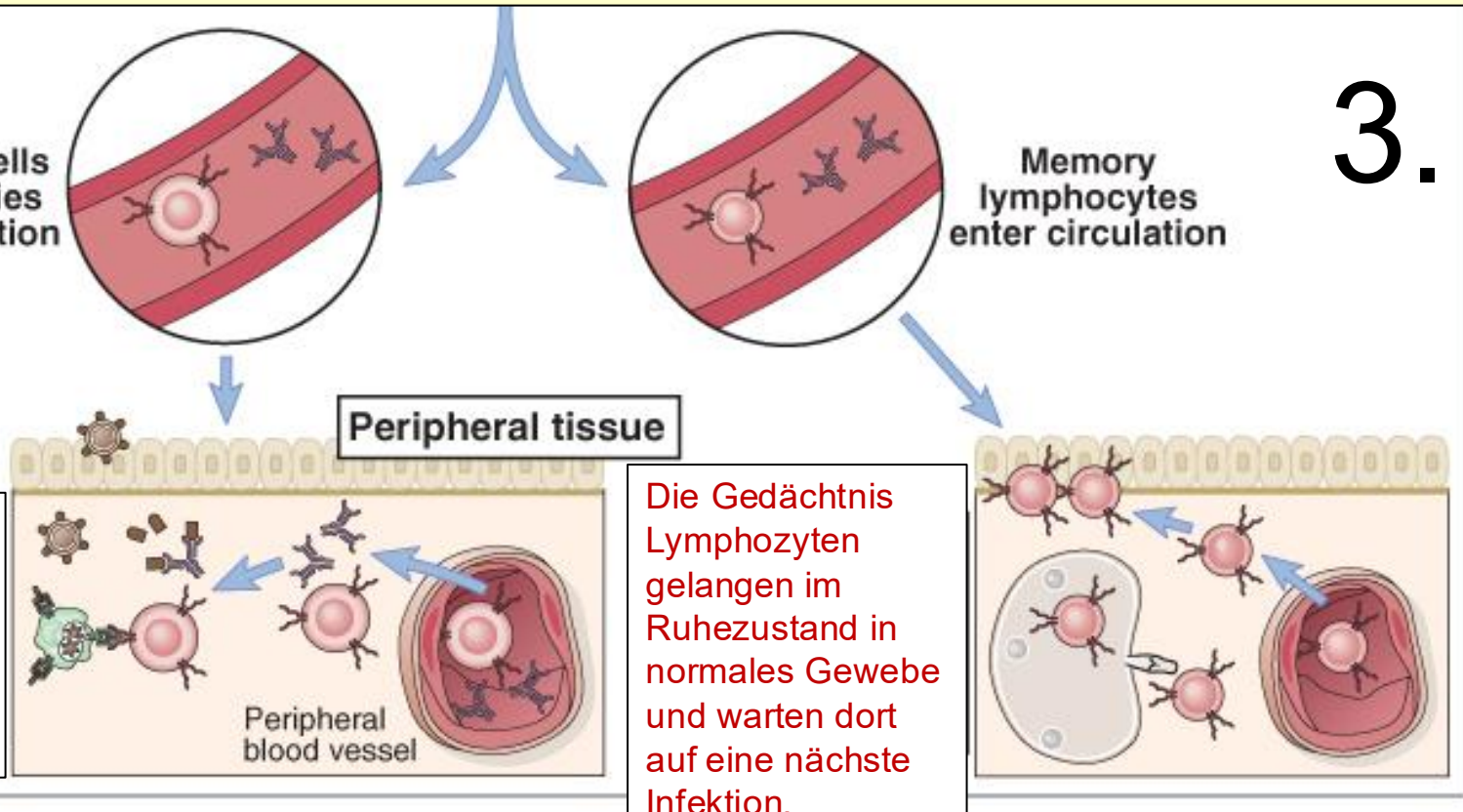
Memory
lymphocytes
enter circulation

Peripheral tissue

Effektor-T-Zellen
und Antikörper
gelangen in das
Gewebe, um
das Antigen zu
entfernen.

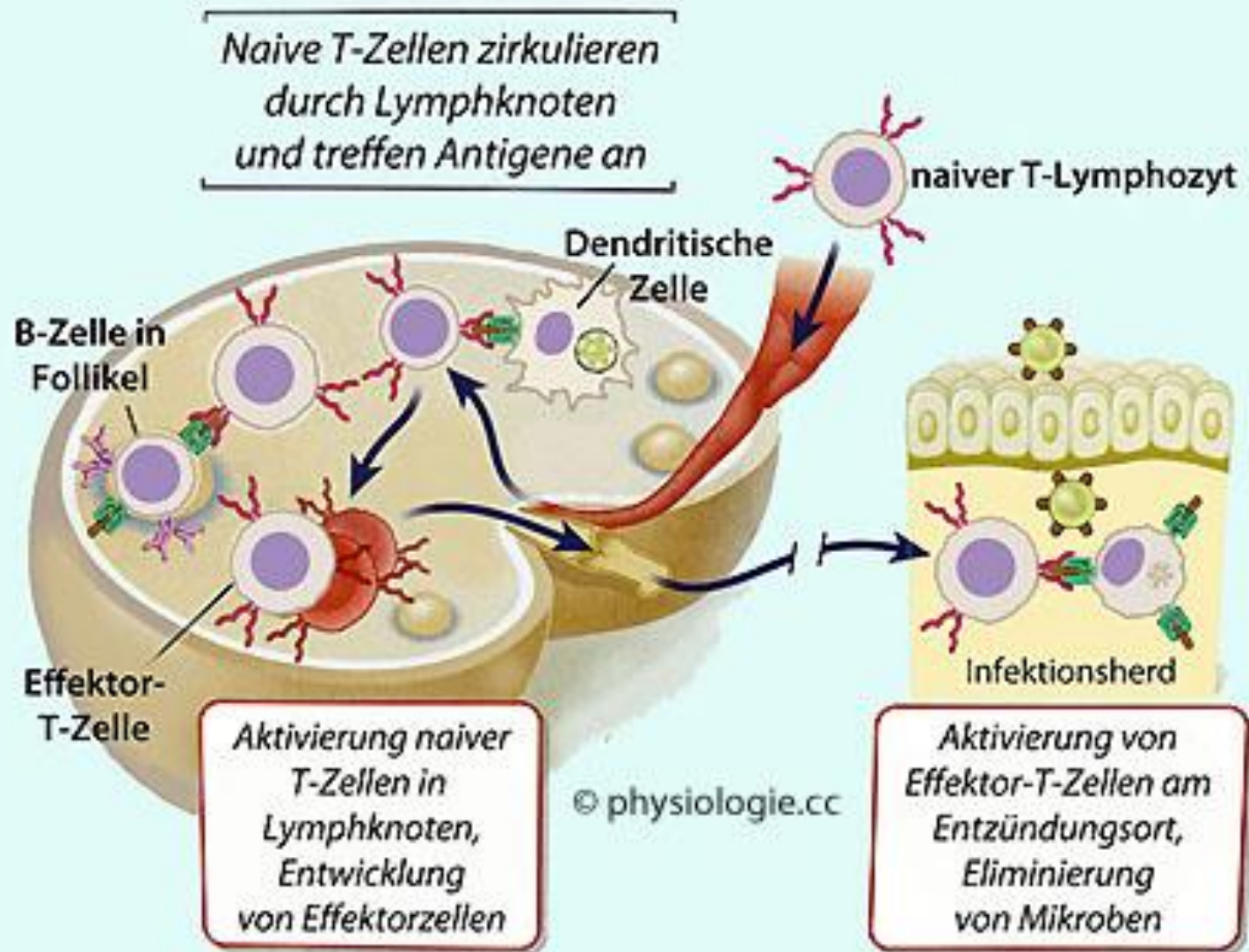
Peripheral
blood vessel

Die Gedächtnis
Lymphozyten
gelangen im
Ruhezustand in
normales Gewebe
und warten dort
auf eine nächste
Infektion.



T Zell Rezirkulation, Homing

Aktivierung von T-Zellen





T lymphocyte Recirculation

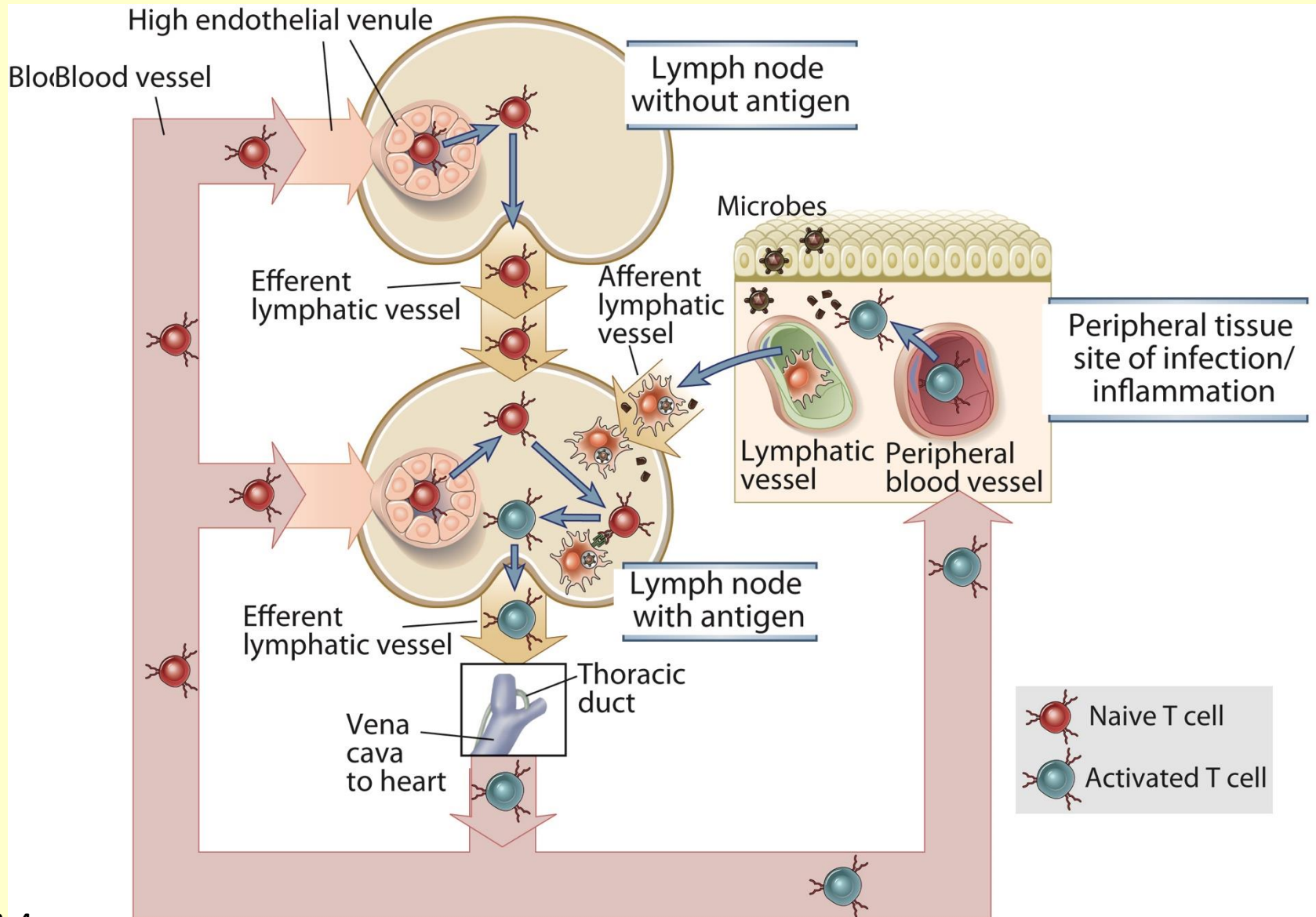


Fig. 3-4



High Endothelial Venules (HEV 1)

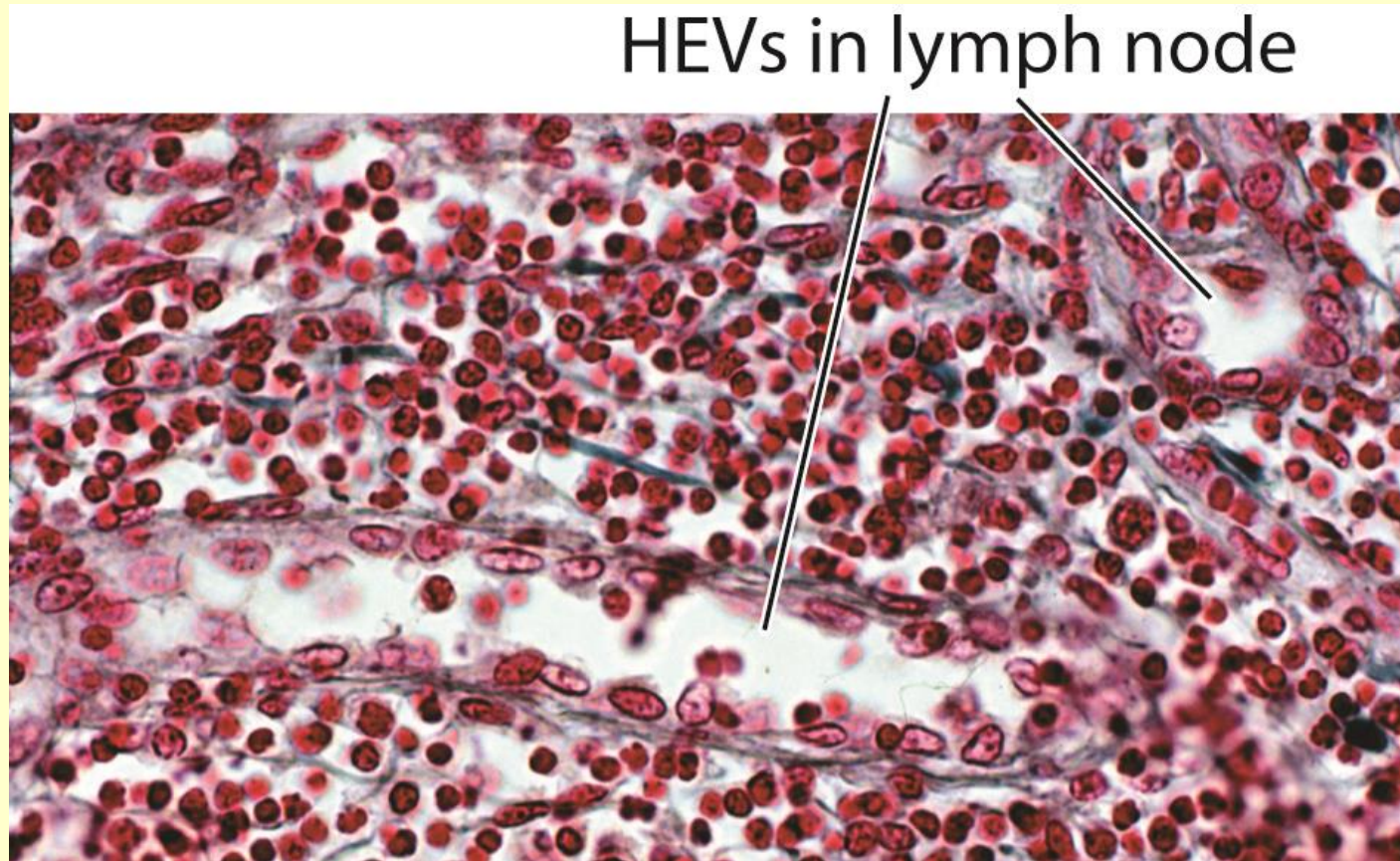
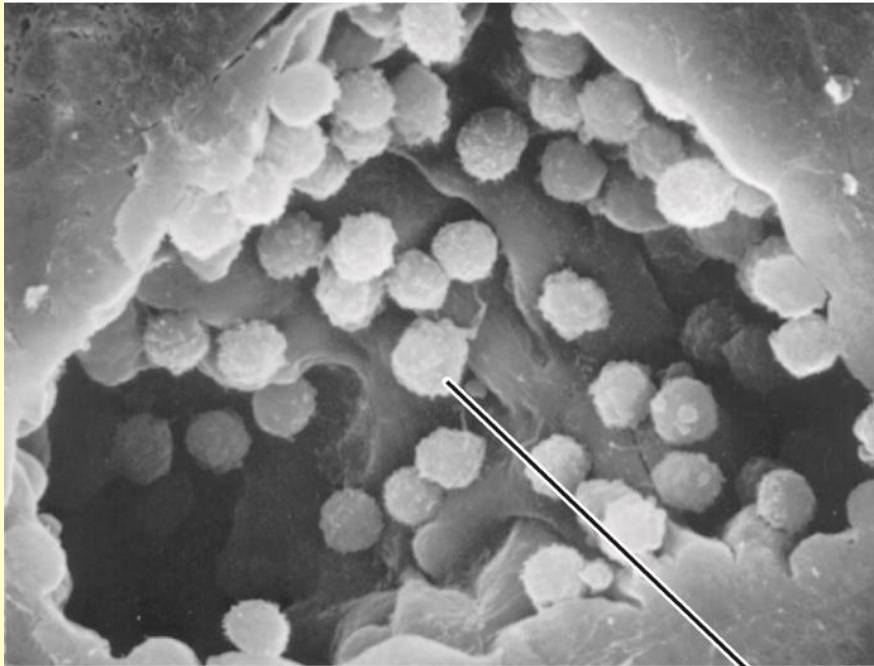


Fig. 3-5 A

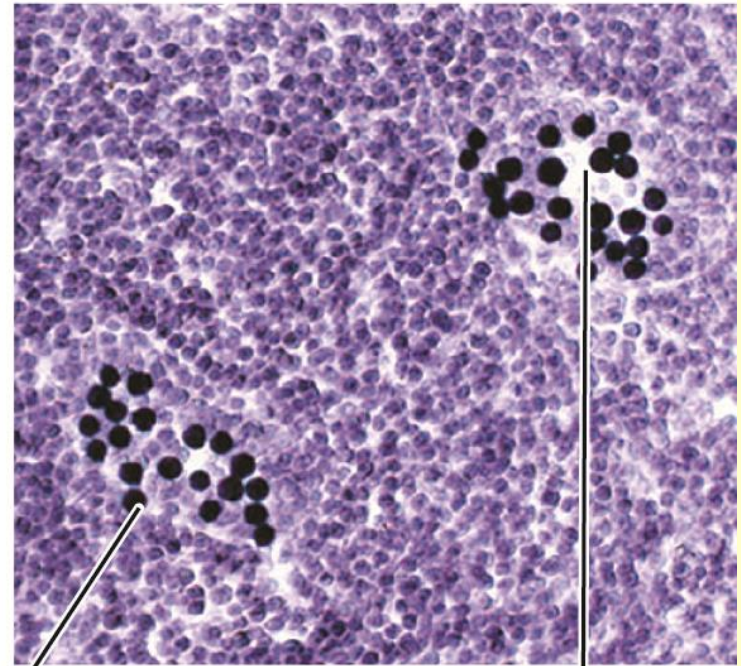


T Zellen binden an HEV

Electron microscopy



Frozen section assay



T cells

HEV

Fig. 3-5 C, D



Migration der naïve T Lymphozyten

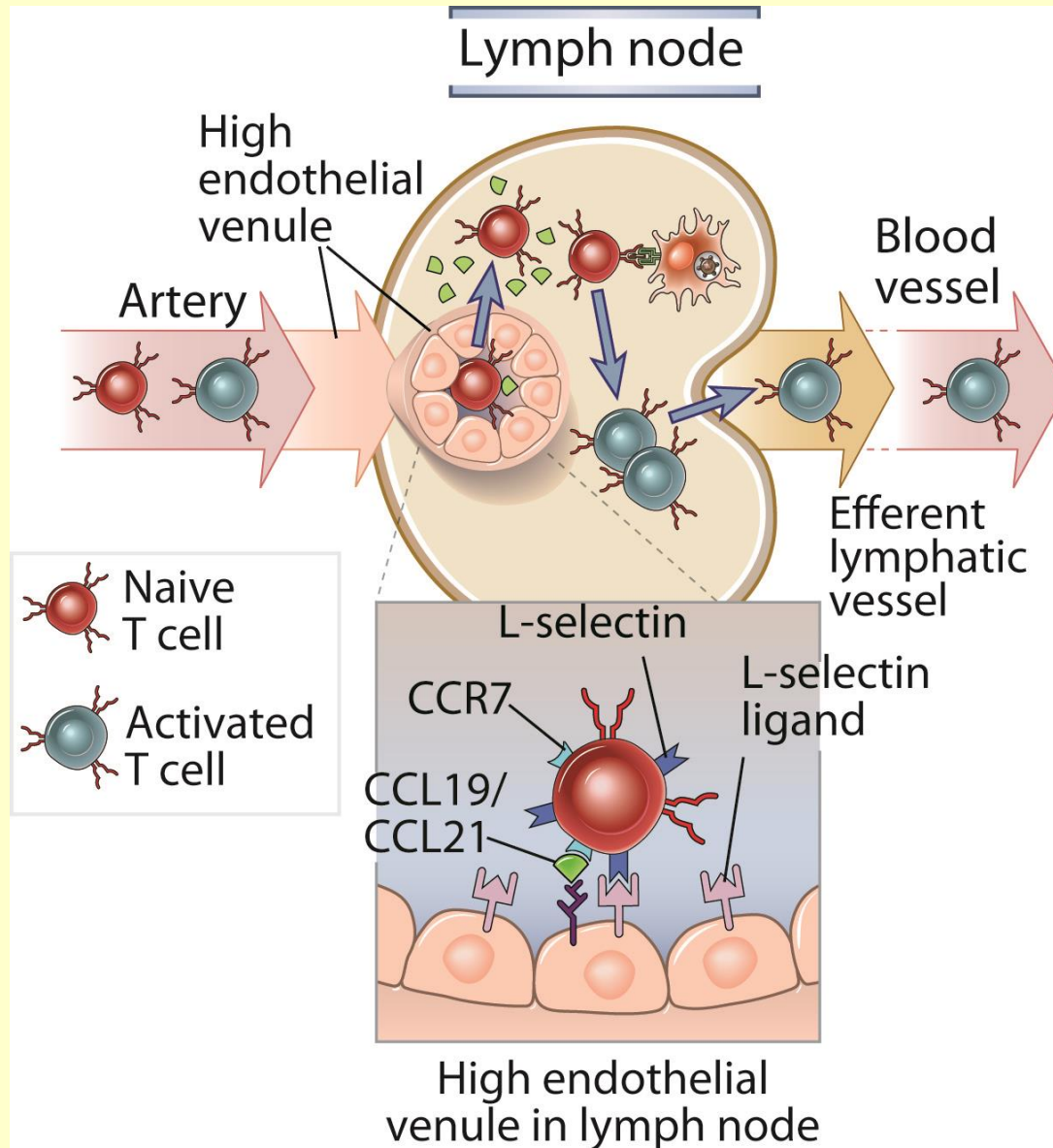


Fig. 3-6 A



Migration der Effektor T Lymphozyten

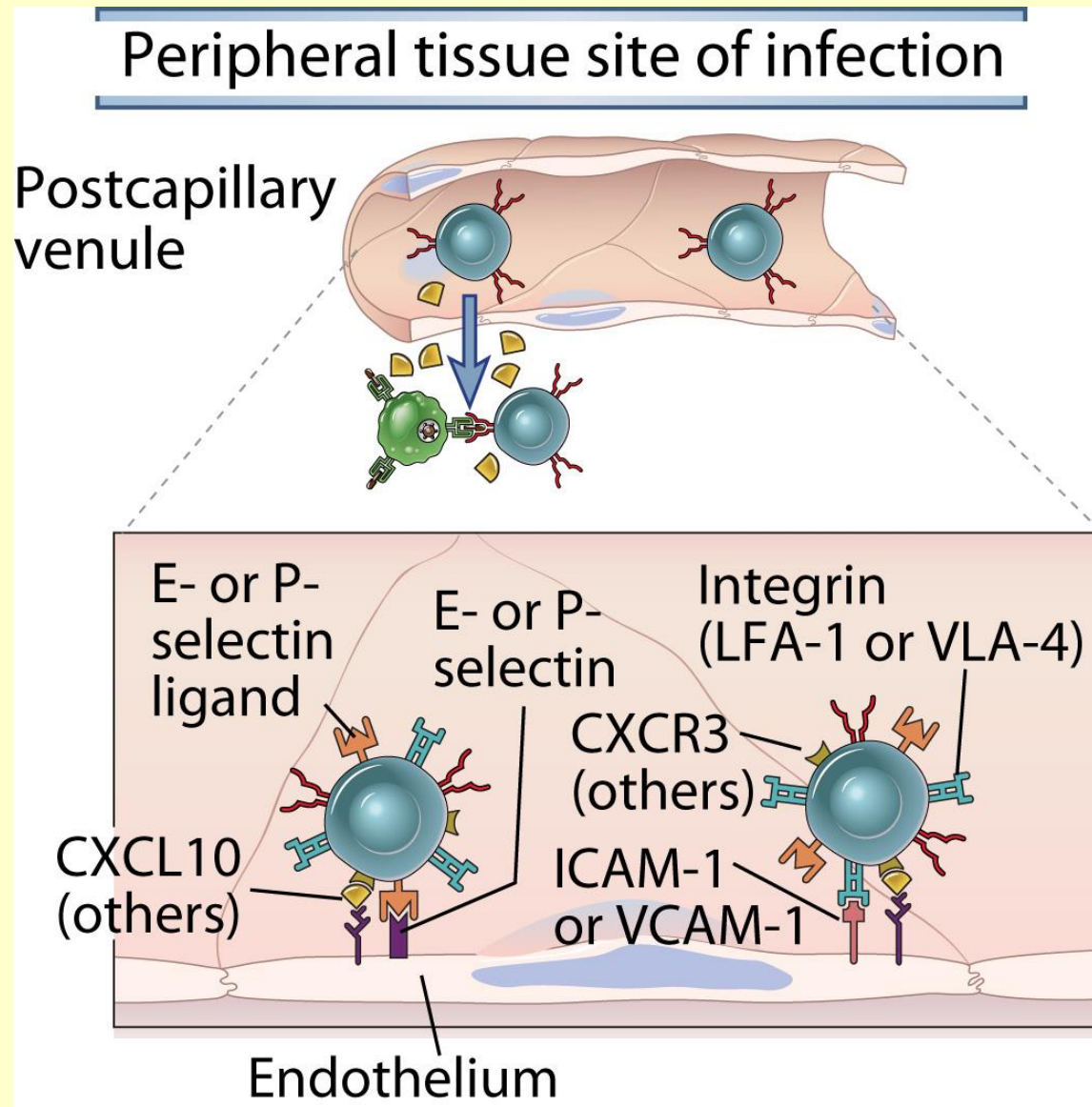


Fig. 3-6 A

Antigen Transport

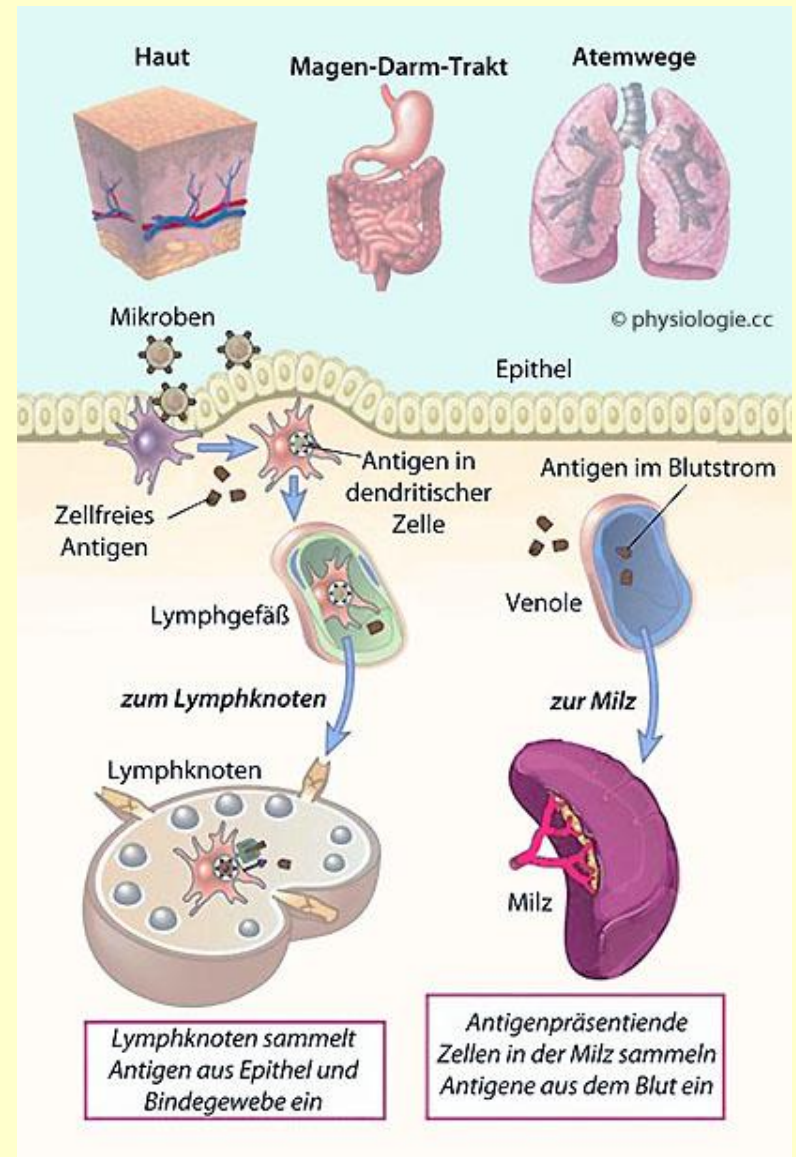
Naive T-Zellen treffen sich während ihrer Wanderung durch die peripheren Lymphorgane mit Antigenen

Wie kann das Antigen in die sekundären lymphatischen Organe gelangen?

Transport der Antigene

Antigene werden entweder "vor Ort" von dendritischen Zellen in Haut und Schleimhäuten erkannt, aufgenommen und zu regionalen Lymphknoten transportiert (auch freie Antigene können über lymphatische Gefäße hierher gelangen).

Antigene, die es direkt in die Blutbahn schaffen, werden von dendritischen Zellen der Milz abgefangen



Antigentransport in die sekundären lymphatischen Organe / Gewebe

Dendritische Zelle – **prozessiertes Antigen**

1. Peripherie – Antigenaufnahme + Prozessierung
2. Wanderung in die T-Zell-Zone der sekundären lymphatischen Organe / Gewebe (afferente Lymphgefäße)
3. Antigenpräsentierung auf MHC-II für T-Zelle in den sekundären lymphatischen Organen / Geweben (Lymphknoten, Milz)

Natives Antigen - gelangt mit Lymphe in die umliegenden Lymphknoten
- mit Blut in die Milz

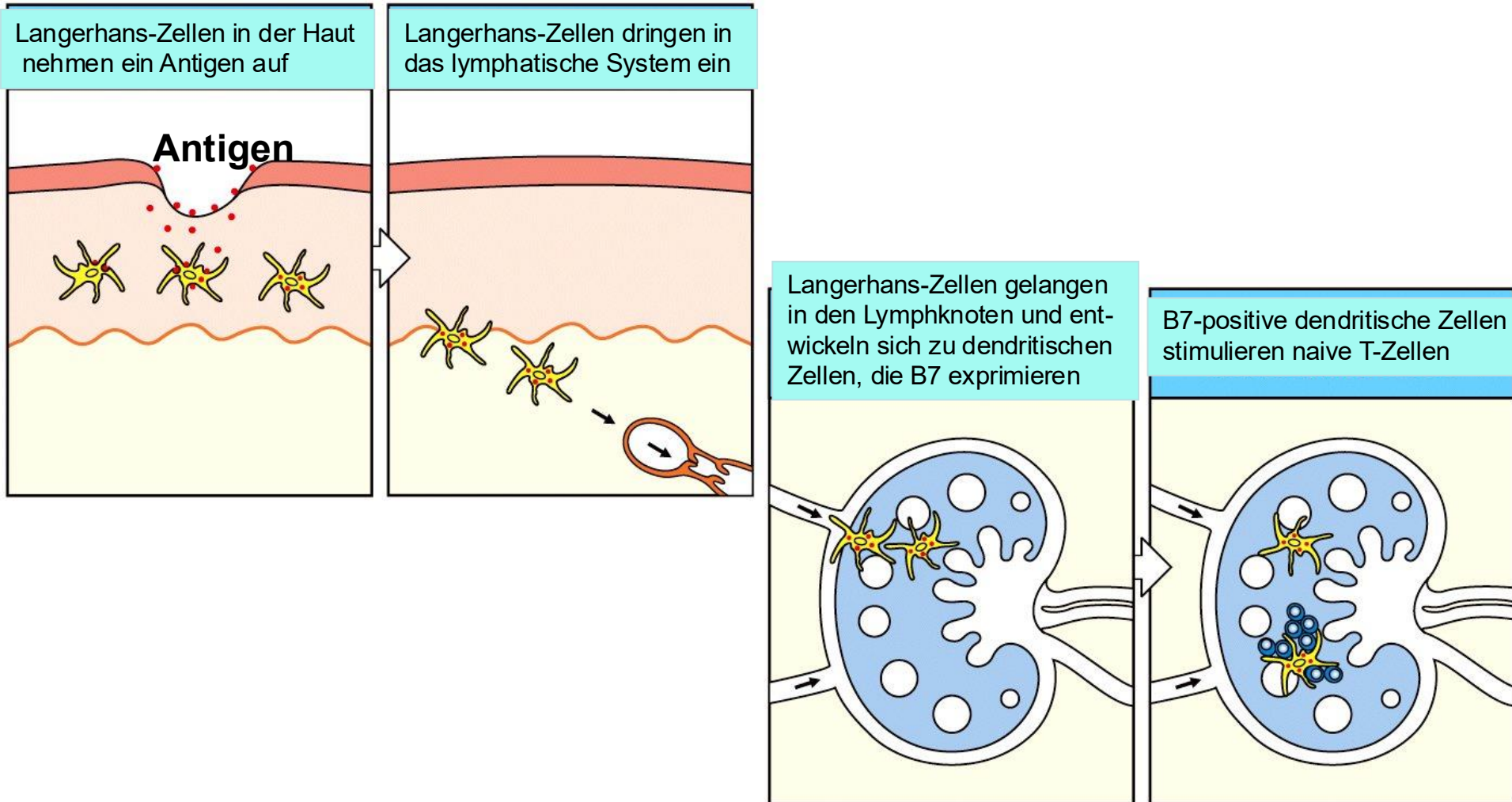
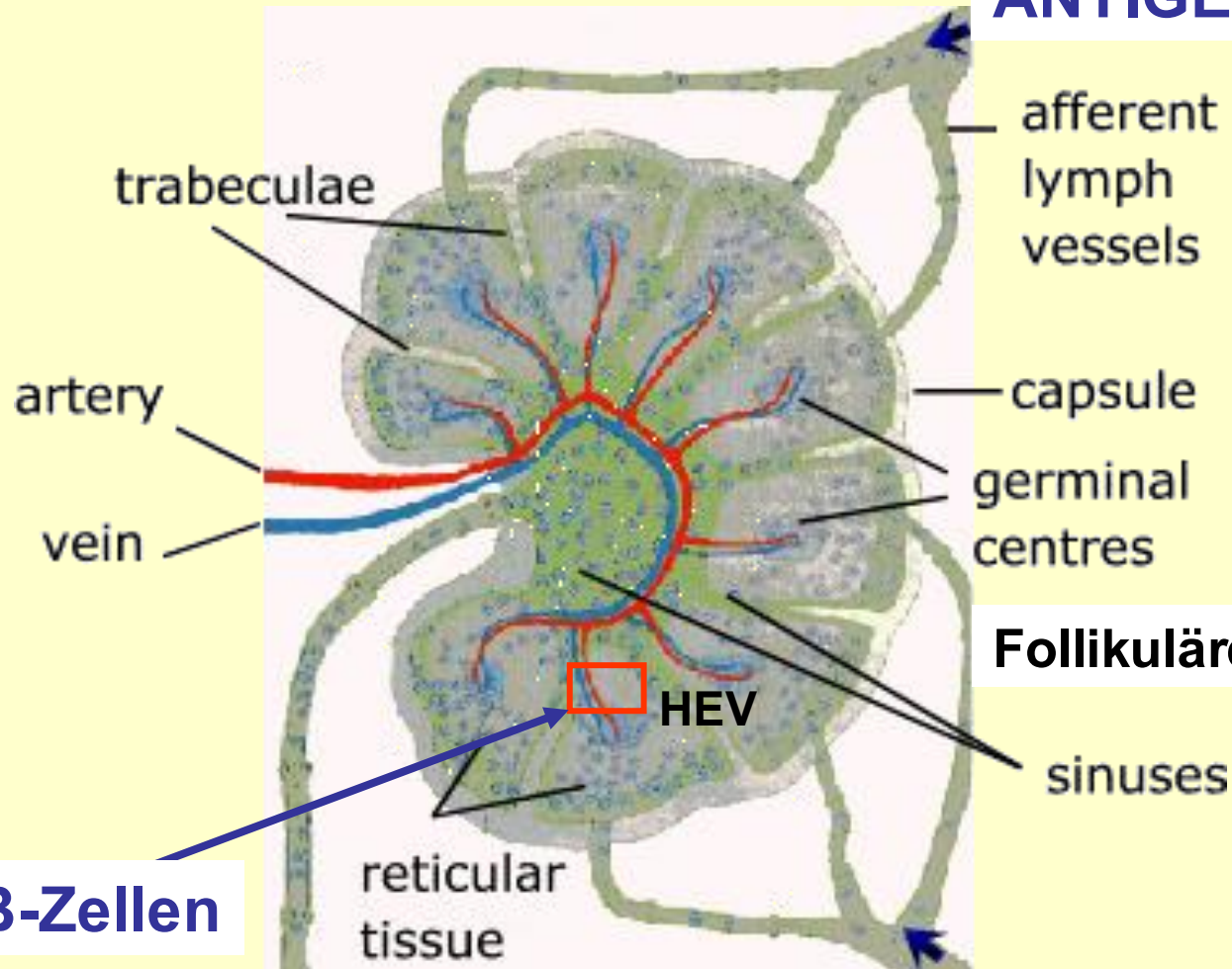


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ANTIGEN

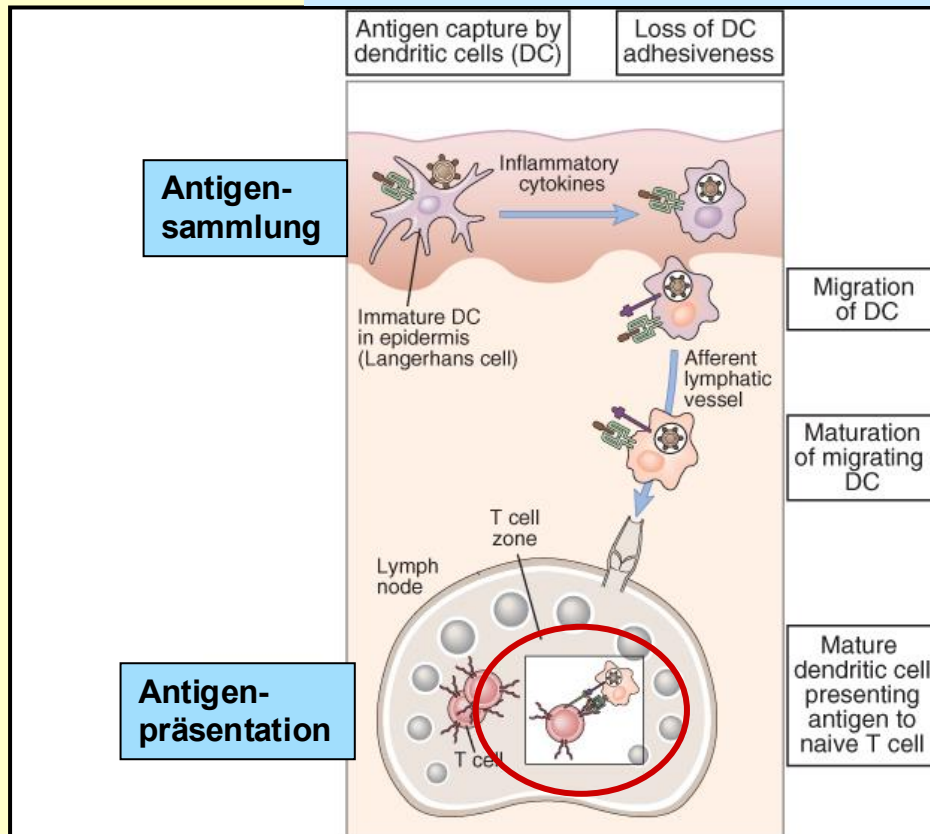


Follikulärer Abschnitt

T- und B-Zellen

Parafollikulärer Abschnitt

Rolle der dendritischen Zellen



Migration und Reifung:

MHC-II
B7
ICAM
IL-12



FcR
MannoseR
TLR

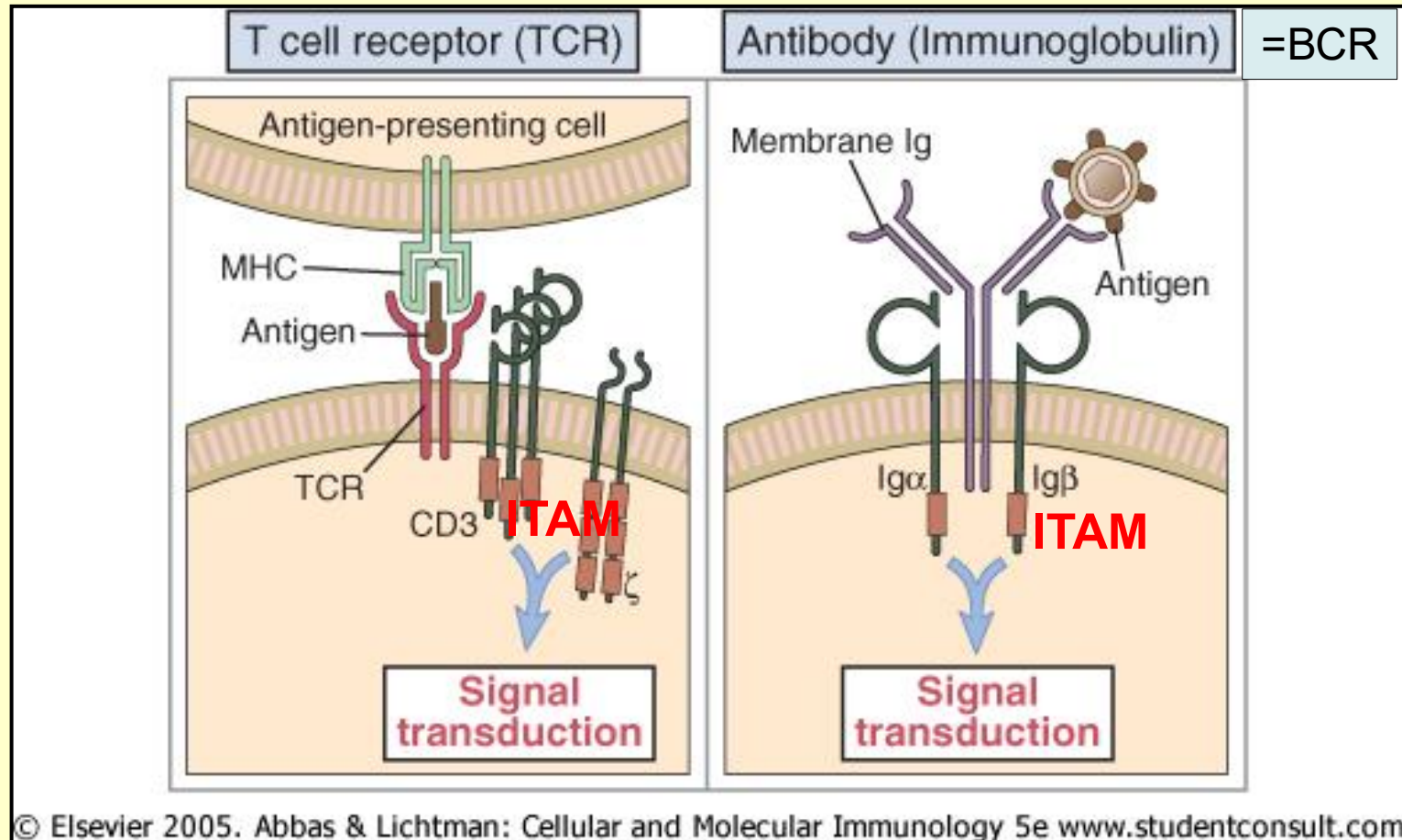


Antigenpräsentierung (APC)

	Unreife dendritische zelle	Reife dendritische zelle
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	—
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	— or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life on surface	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

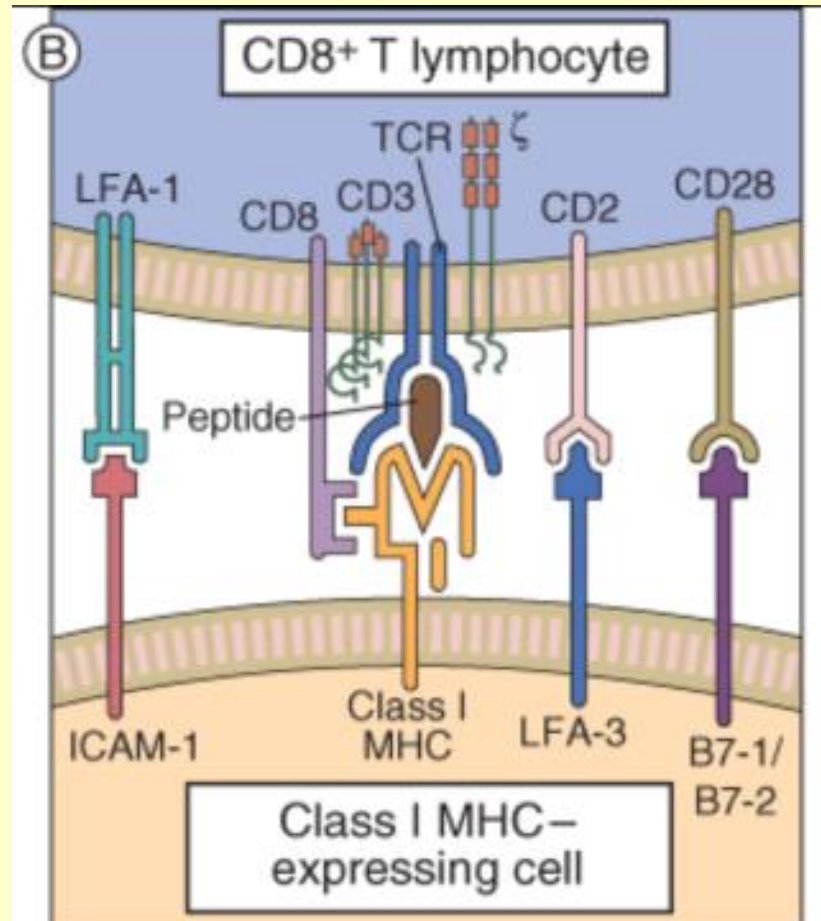
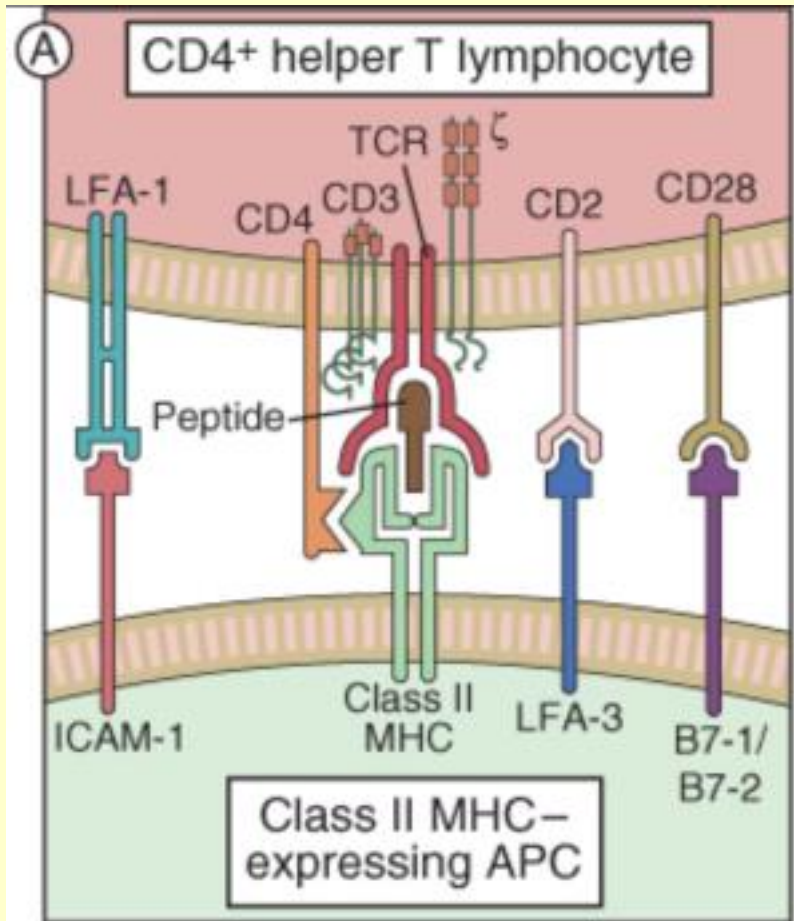
Antigenspezifische T-Zell Aktivierung - Signalübertragung

Die Antigen-Erkennung und Signaltransduktion werden durch verschiedene Polypeptidketten koordiniert
zusätzliche Moleküle: CD3 und Ig α / Ig β

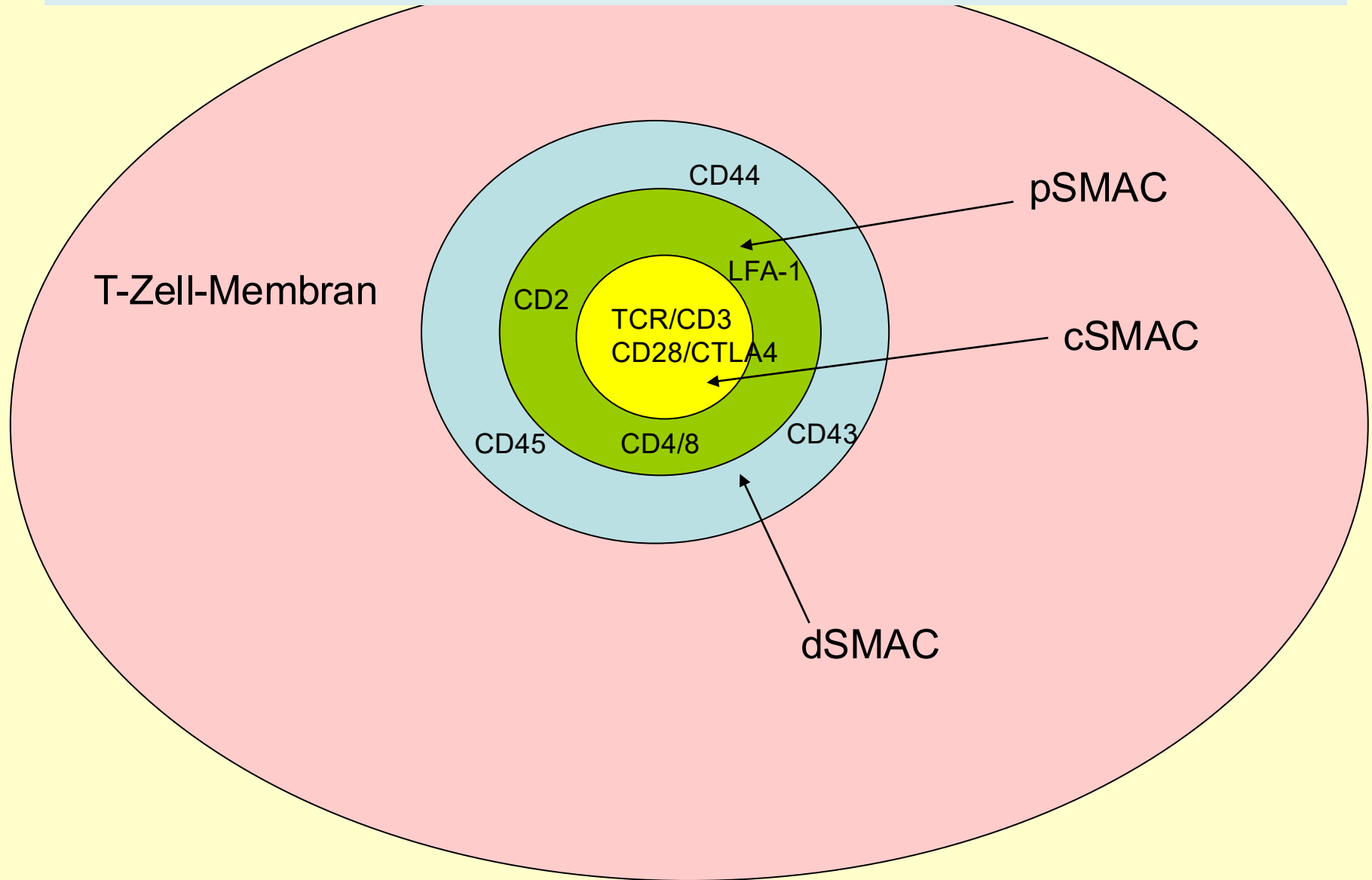


ITAM: Immunorezeptor Tyrosin reich Aktivierung Motiven

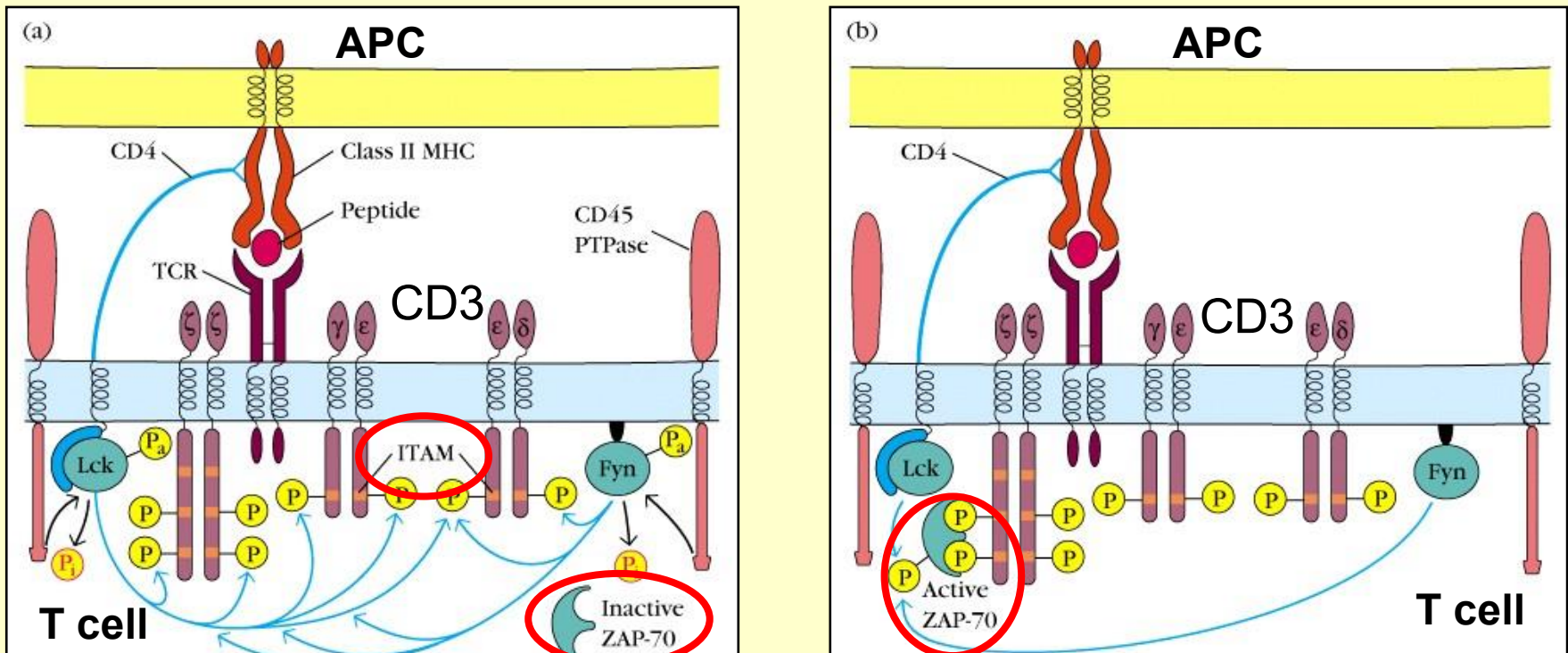
Akzessorische Korezeptoren bilden die immunologische Synapse



SMAC: Central Supramolecular Activation Complex

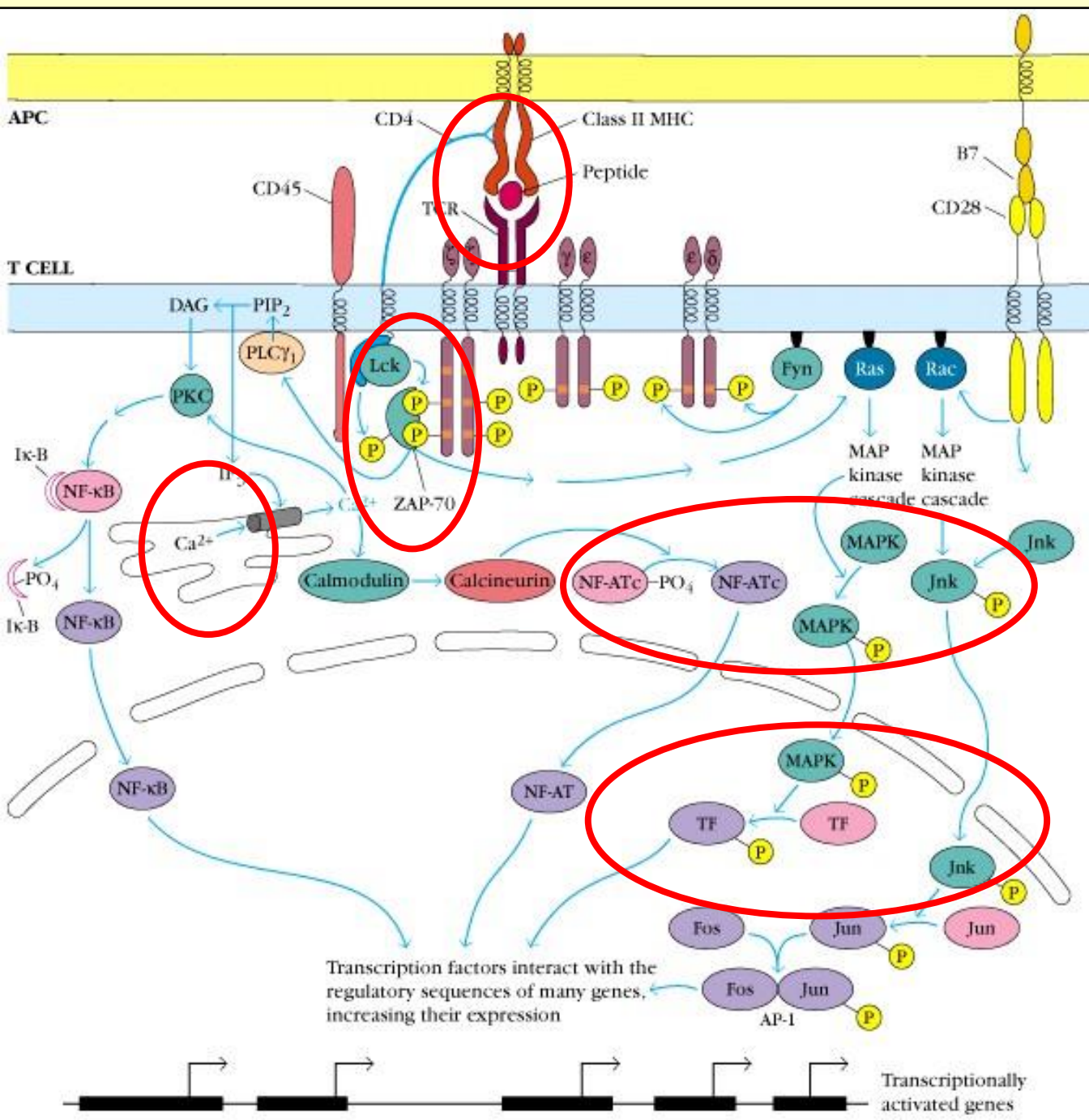


Beginn der Signaltransduktion im T-Zelle



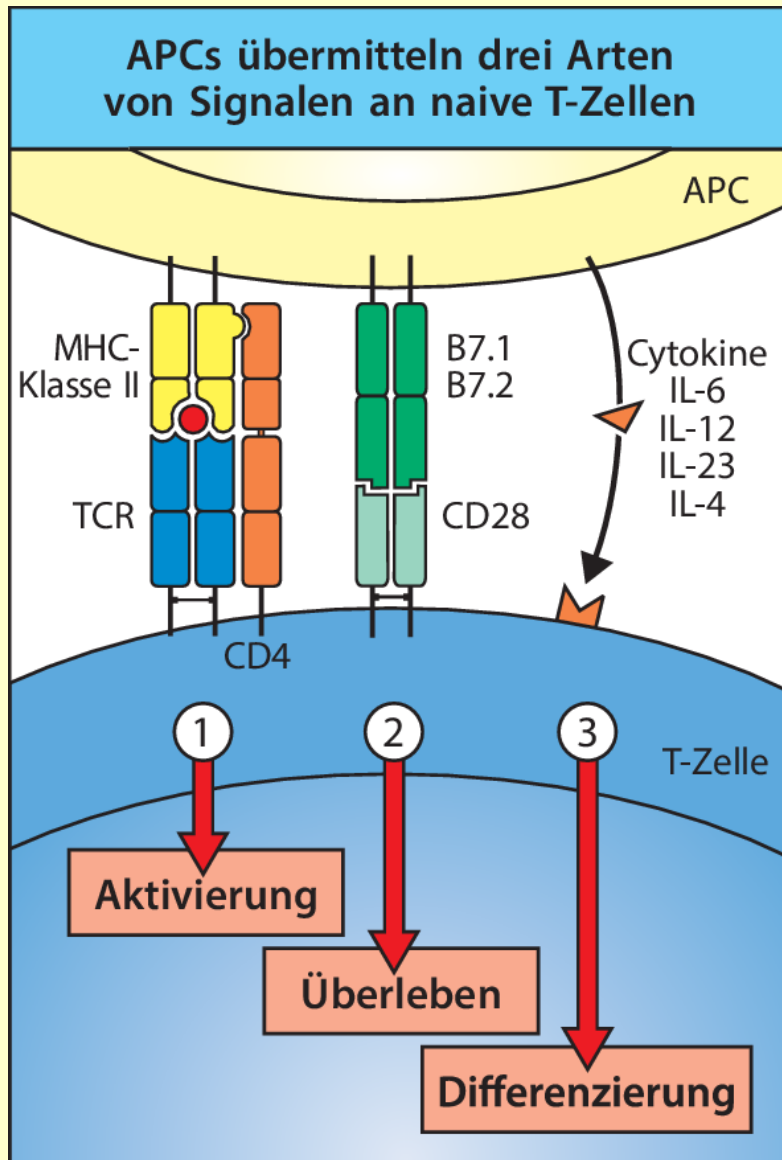
ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activating motif

1. Querverbindung des TcR ergibt die nähere Assoziation von Korezeptoren (CD4, CD3, CD45) zu TcR
2. Protein-Tyrosinekinase (PTK) Lck- und Fyn-Aktivierung: CD45 Phosphatase entfernt ein hemmendes Phosphat (P_i)
3. Fyn und Lck phosphoryliert ITAMs von CD3-Komplex
4. Andockstellen für ZAP-70 PTK auch phosphoryliert wird und das Signal wird weitergeschickt



1. Antigenerkennung
2. PTK-Aktivierung
3. Ca⁺⁺ Signal
4. Protein-Phosphorylierung
5. Translokation von Transkriptionsfaktoren
6. Genaktivierung

Für die T-Zell-Aktivierung werden zwei (drei) Signale gebraucht:



1. **Signal:** vom TcR-CD3-Komplex
Antigen-spezifisch

2. **Signal:** **Ko-Stimulierungs**signal
durch CD28 - B7-Wechselwirkung

nicht Antigen-spezifisch

T-Zell-Aktivierung
und Proliferation

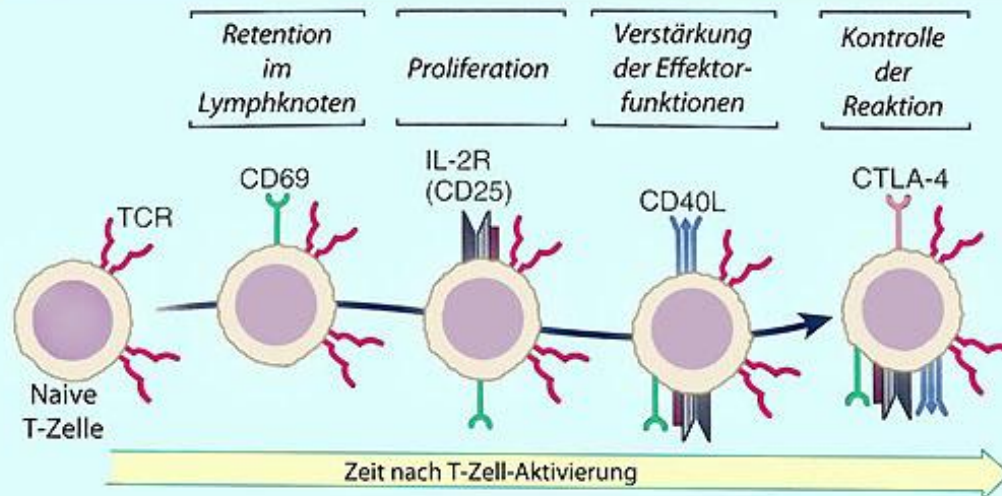
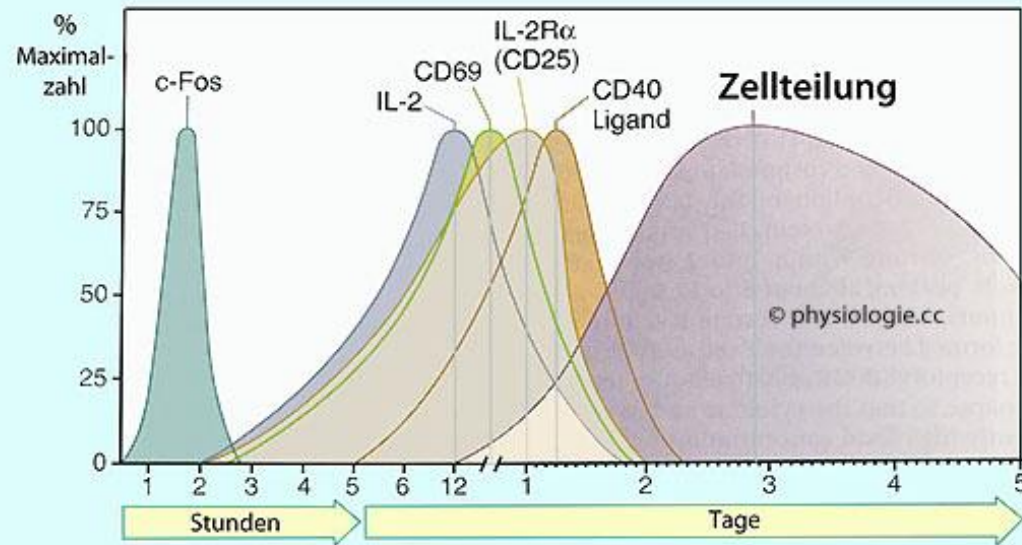
Effektor- und
Gedächtnis-T-Zellen



Expressierung Moleküle nach T-Zellaktivierung

Aktivatoren:
CD69
CD25 (IL2R)
CD40L

Hemmung:
CTLA-4



Hauptfolge der T Zellaktivierung

- 1. *Klonale Vermehrung (Expansion)*** – IL-2-vermittelte autokrine signaling; CD25
- 2. *Periphere T helper Zelldifferenzierung/polarisation*** – verschiedene funktionelle Subgruppen auf Grund ihre Zytokinproduktion
→ Regulation der Immunantwort
- 3. *CTLA-4 Expression*** – stoppt Aktivierung

Zeitlicher Verlauf von Genexpression der aktivierten Th-Zellen

FOLLOWING INTERACTION WITH ANTIGEN

Gene product	Function	Time mRNA expression begins	Location	Ratio of activated to nonactivated cells
Sofortige				
c-Fos	Protooncogene; nuclear-binding protein	15 min	Nucleus	> 100
c-Jun	Cellular oncogene; transcription factor	15–20 min	Nucleus	?
NF-AT	Transcription factor	20 min	Nucleus	50
c-Myc	Cellular oncogene	30 min	Nucleus	20
NF-κB	Transcription factor	30 min	Nucleus	> 10
Frühe				
IFN-γ	Cytokine	30 min	Secreted	> 100
IL-2	Cytokine	45 min	Secreted	> 1000
Insulin receptor	Hormone receptor	1 h	Cell membrane	3
IL-3	Cytokine	1–2 h	Secreted	> 100
TGF-β	Cytokine	<2 h	Secreted	> 10
IL-2 receptor (p55)	Cytokine receptor	2 h	Cell membrane	> 50
TNF-β	Cytokine	1–3 h	Secreted	> 100
Cyclin	Cell-cycle protein	4–6 h	Cytoplasmic	> 10
IL-4	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-5	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-6	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
c-Myb	Protooncogene	16 h	Nucleus	100
GM-CSF	Cytokine	20 h	Secreted	?
Späte				
HLA-DR	Class II MHC molecule	3–5 days	Cell membrane	10
VLA-4	Adhesion molecule	4 days	Cell membrane	> 100
VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-5	Adhesion molecules	7–14 days	Cell membrane	> 100, ?, ?, ?

SOURCE: Adapted from G Crabtree, *Science* 243:357.

Hauptfolge der T Zellaktivierung 1.

***KLONALE VERMEHRUNG
(EXPANSION)***

Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)

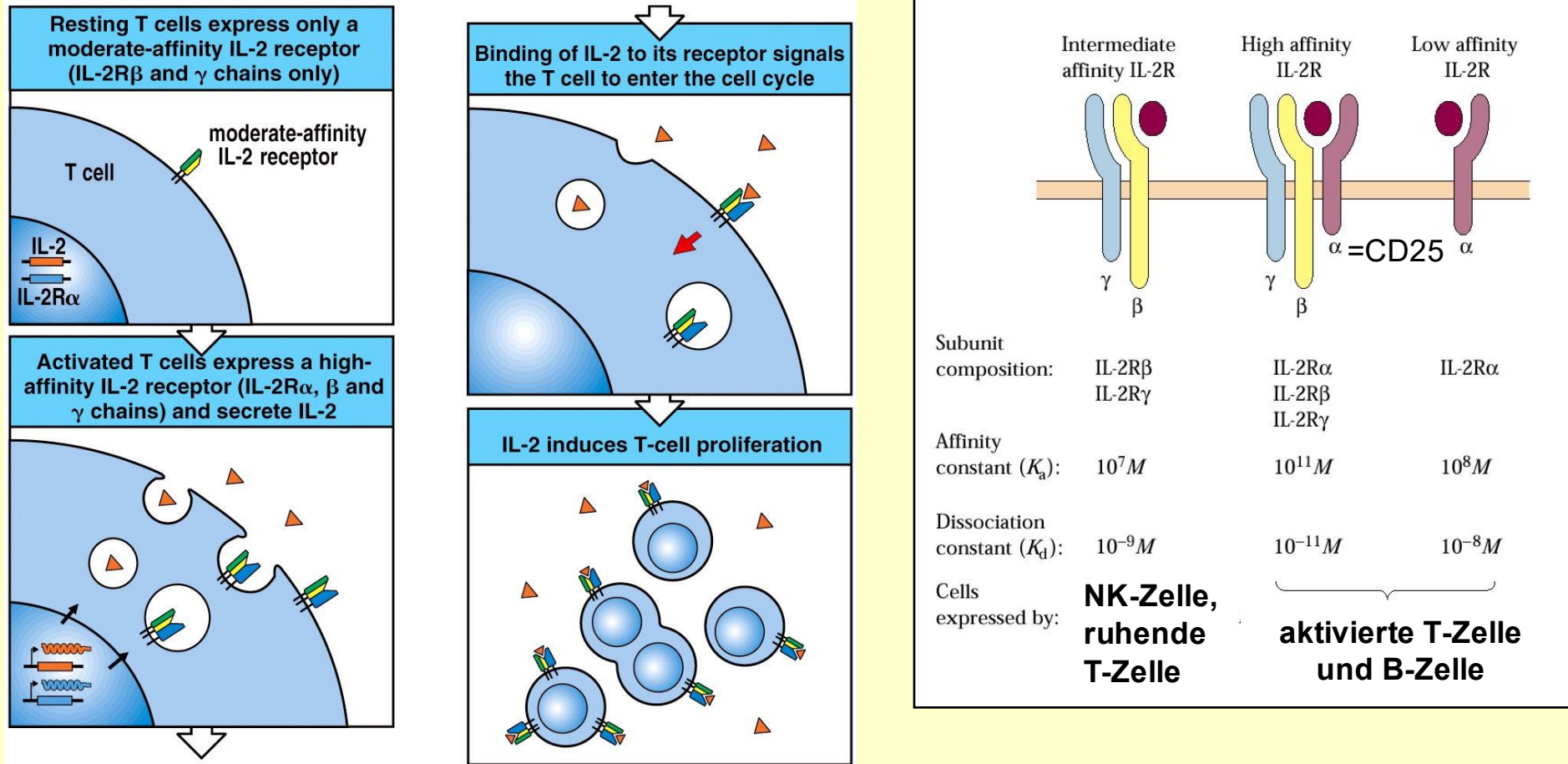
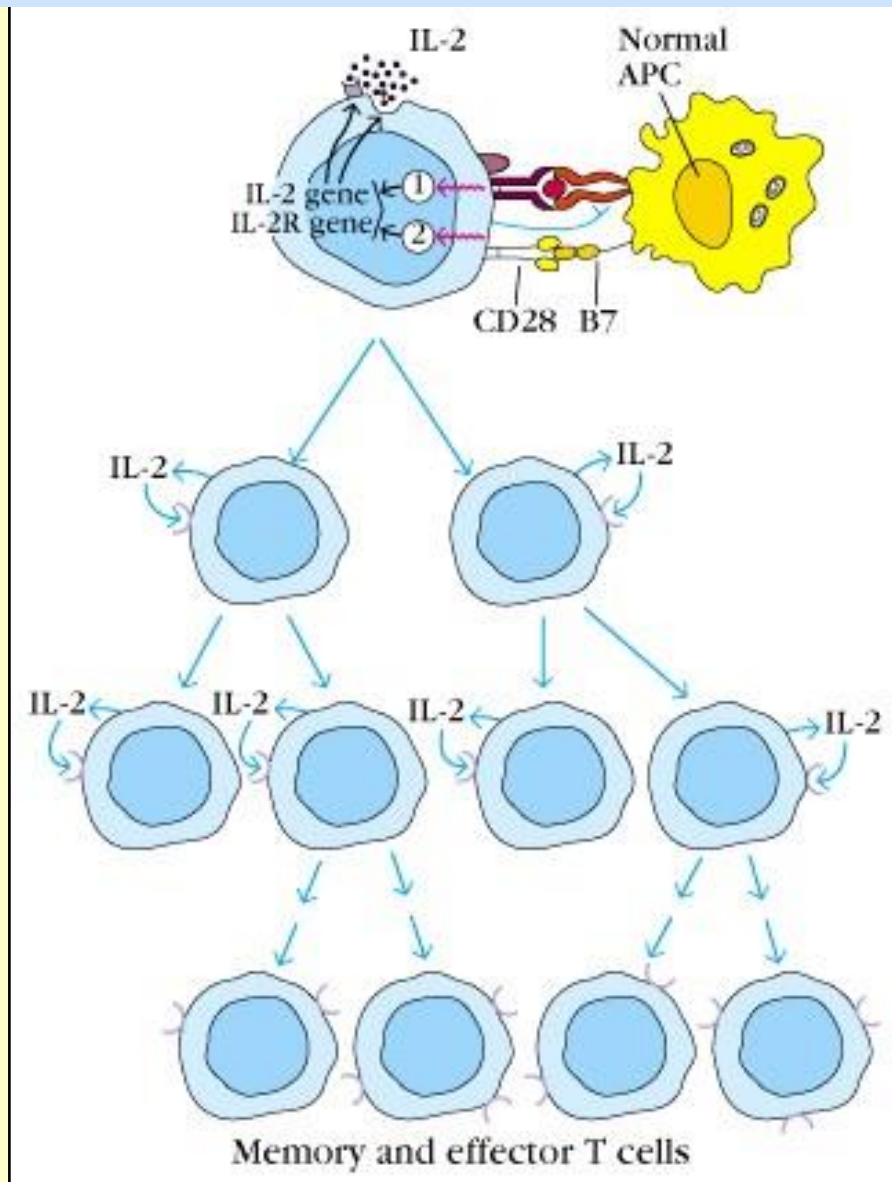


Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IL-2: autokriner Wachstumsfaktor für aktivierte Lymphozyten

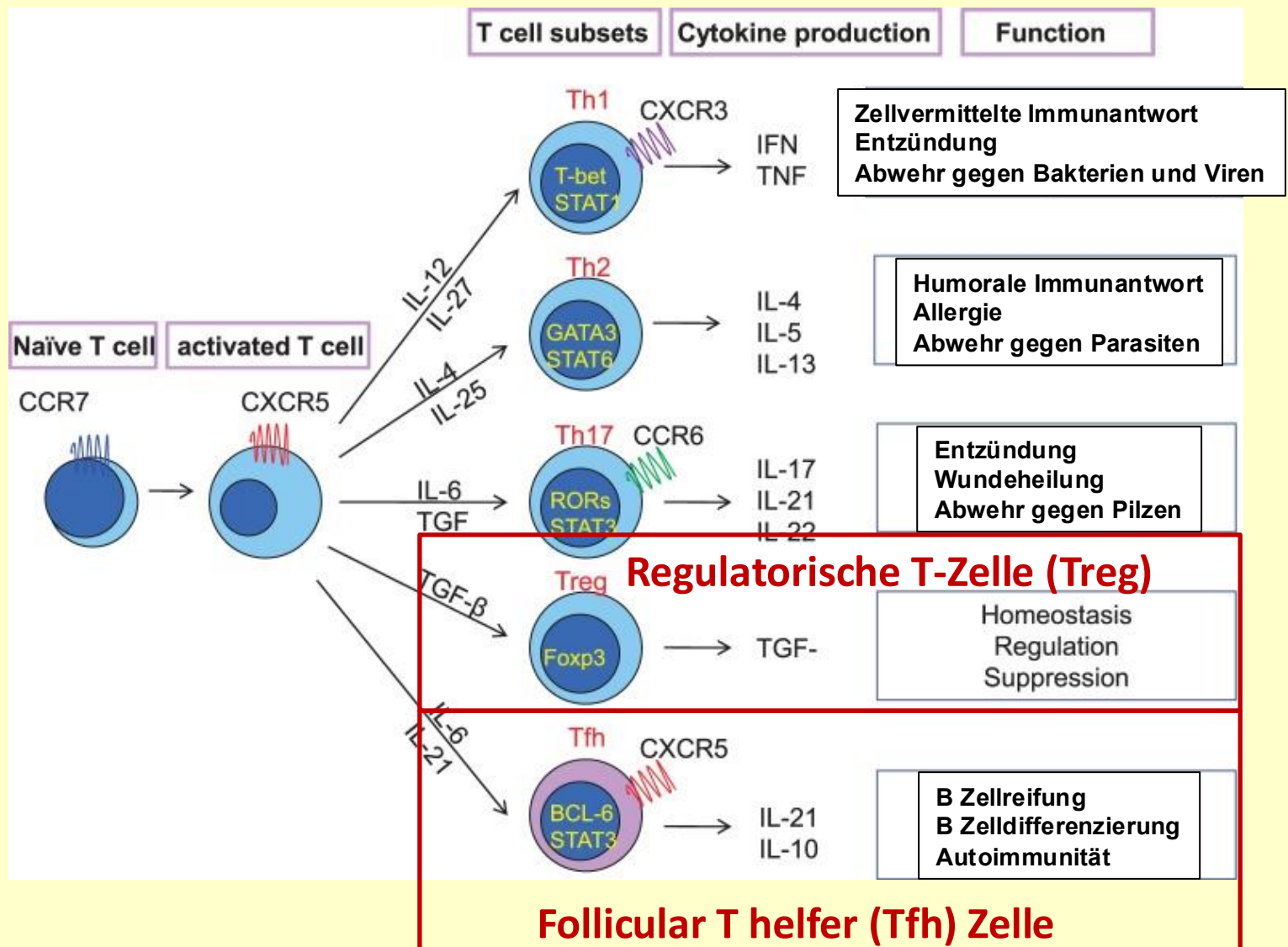
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)



Hauptfolge der T Zellaktivierung 2.

***PERIPHERISCHE T HELFER
ZELLDIFFERENZIERUNG/POL
ARISATION***

T-Zell-Polarisierung





T_H1-Zelle Differenzierung

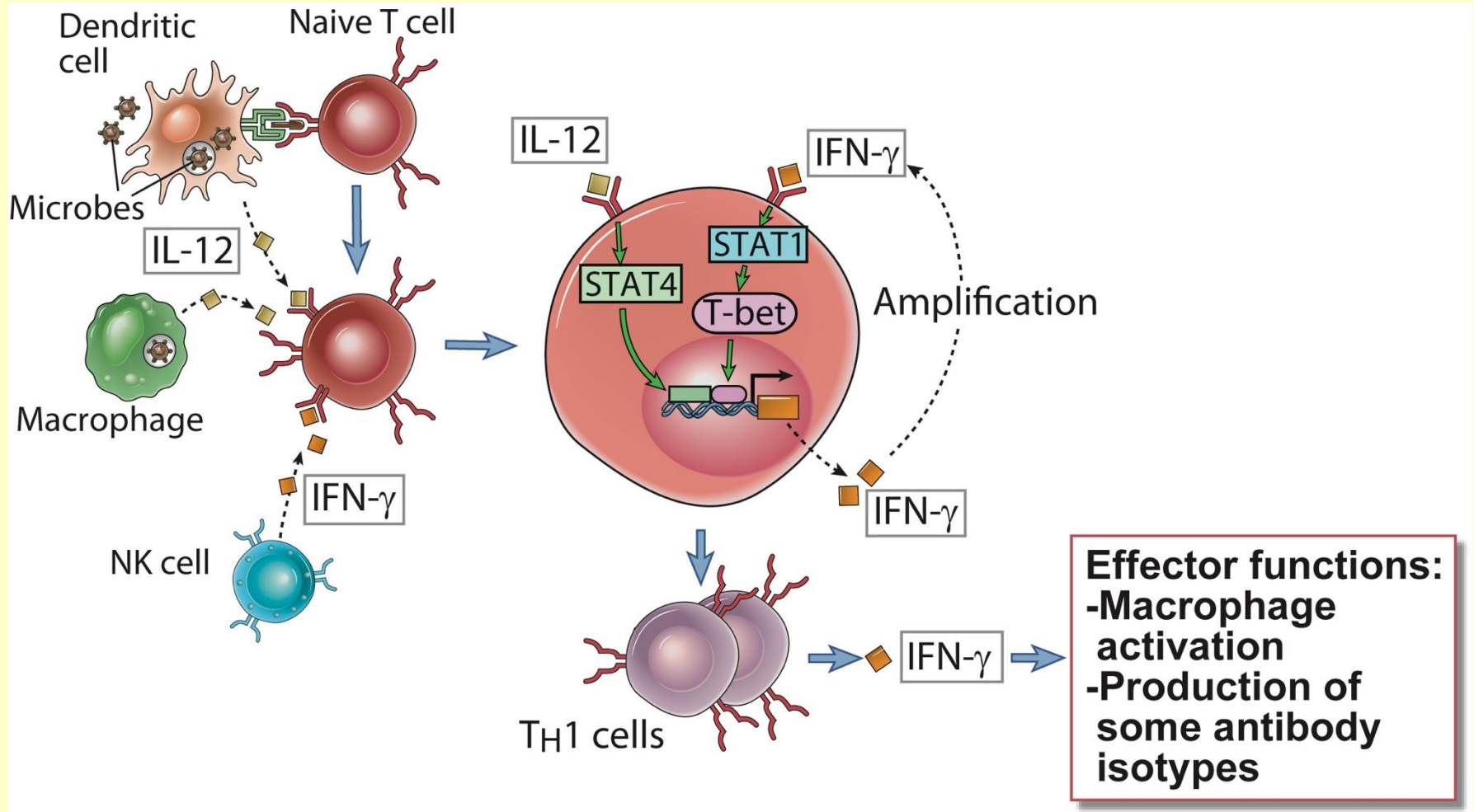


Fig. 9-15



T_H2-Zelle Differenzierung

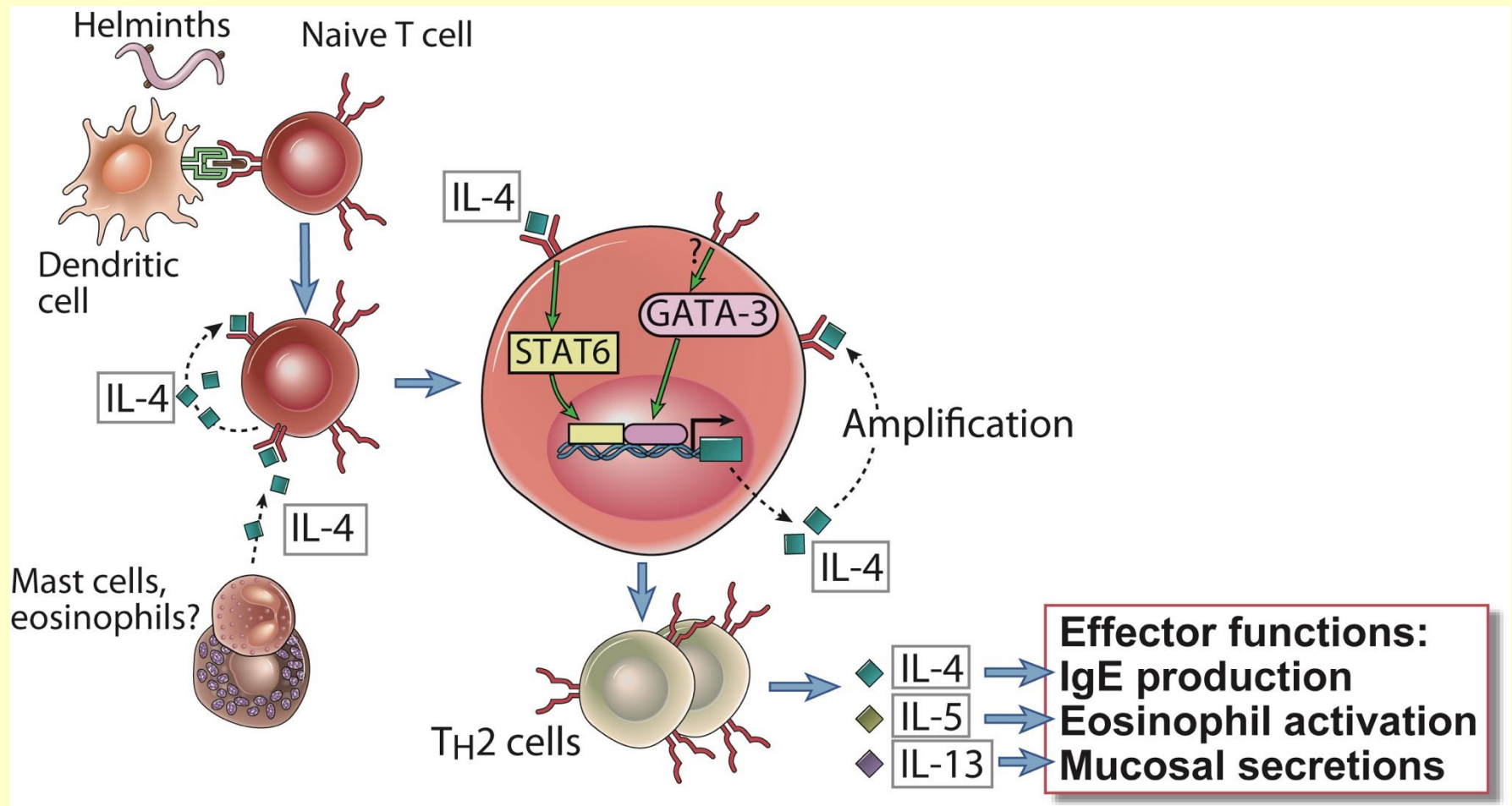


Fig. 9-16



T_H17-Zelle Differenzierung

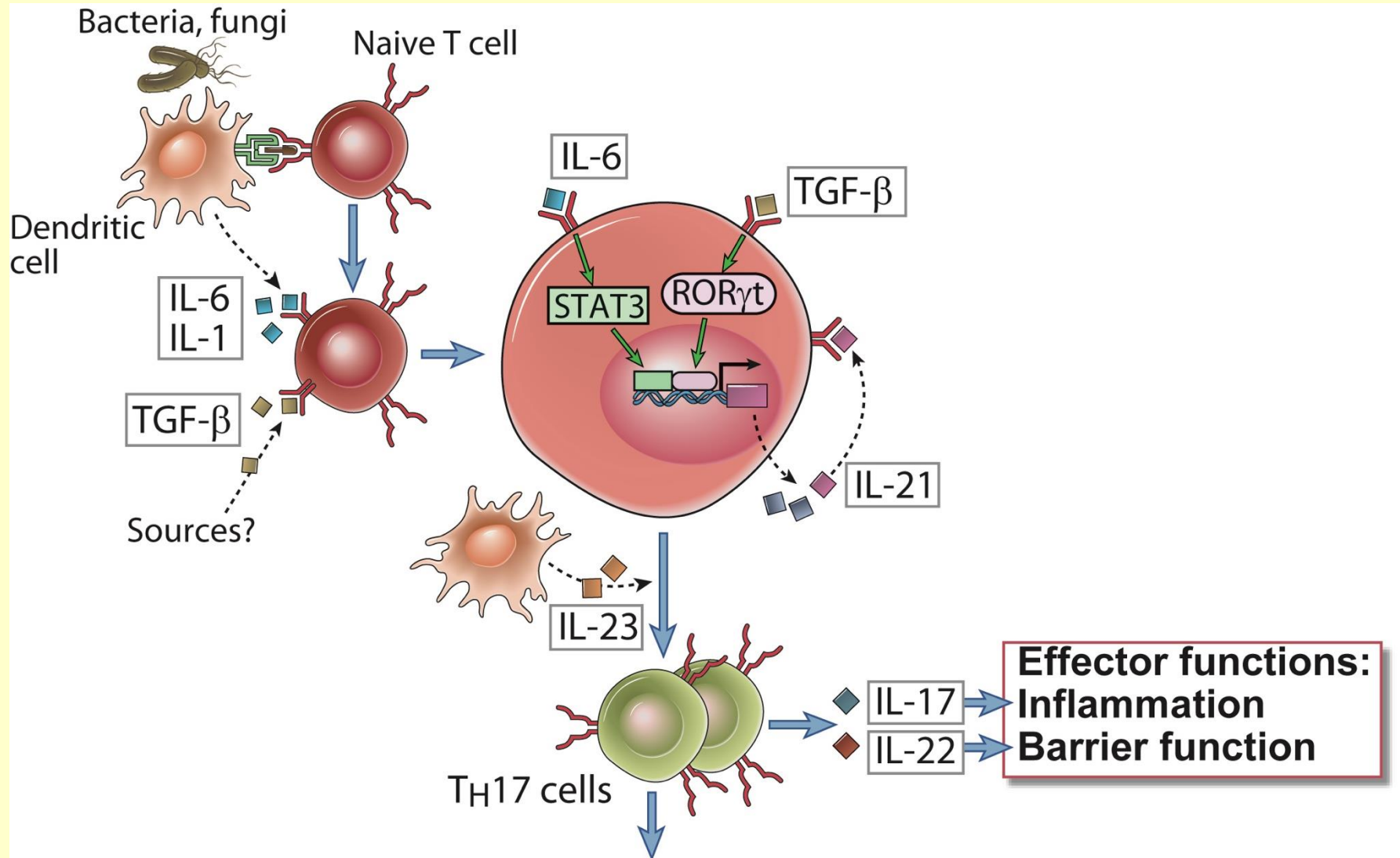
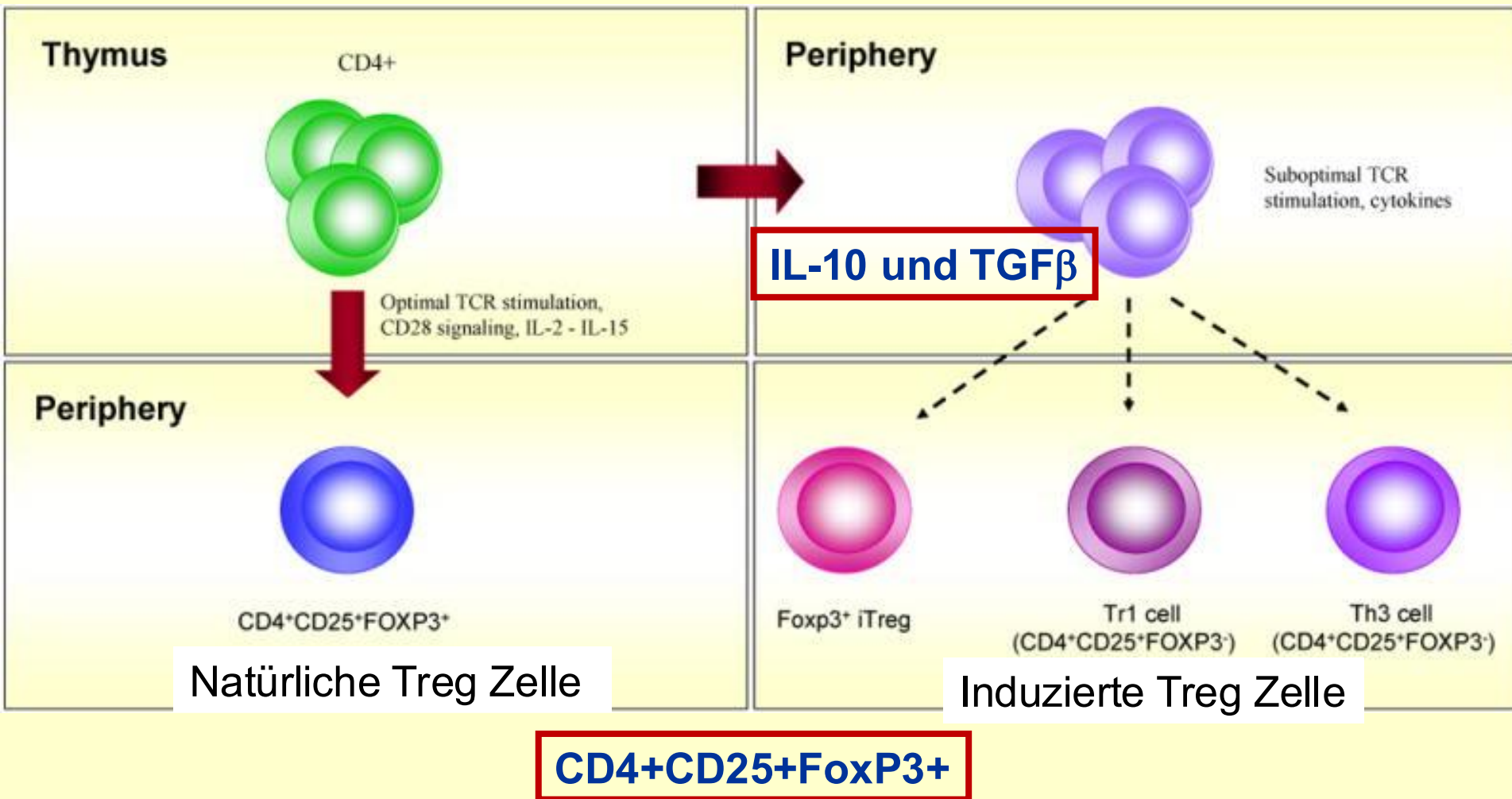


Fig. 9-17

Regulatorisch T-Zell (Treg) Differenzierung

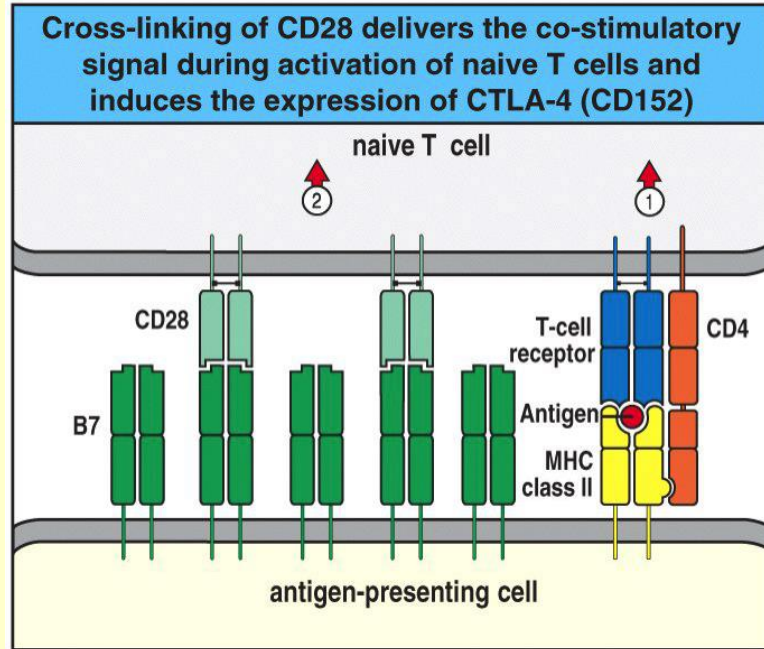


Hauptfolge der T Zellaktivierung 3.

CTLA-4 EXPRESSION

Rolle der CD28 und CTLA-4 Molekülen in T Zellaktivierung

CD28 (naive T Zelle) - Aktivierung



CTLA-4 (aktivierte T Zelle) - Inhibition

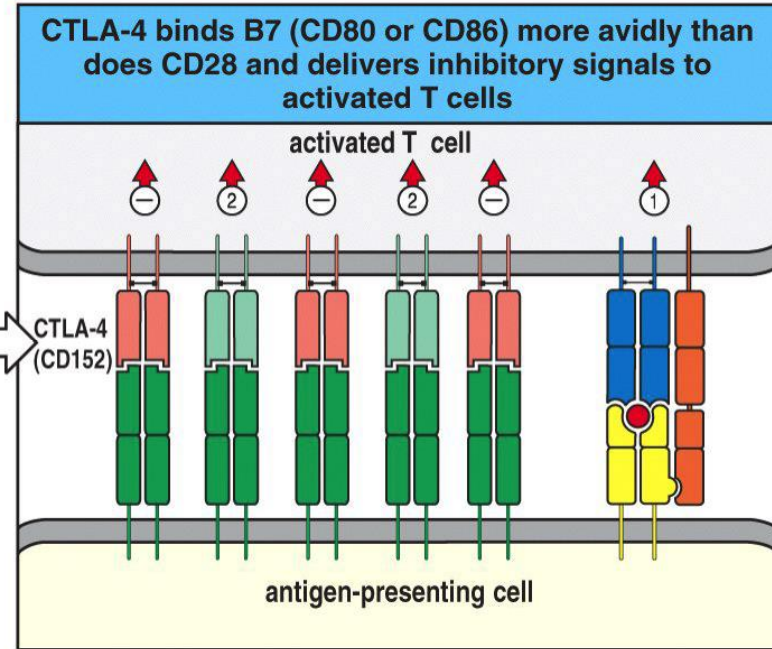
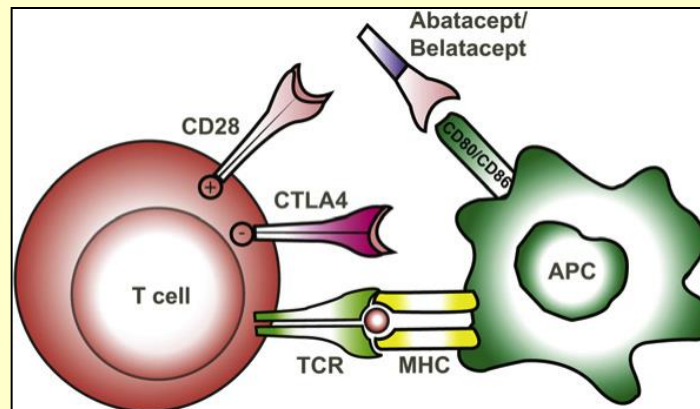


Figure 8-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

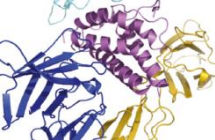
CTLA-4 bindet B7 mit höhere Affinität als CD28.

Therapeutische Möglichkeit:

Inhibition der abnormale T Zell aktivierung in autoimmun Krankheiten



CTLA-4-Ig
(Abatacept)
Rheumatoid
Arthritis (RA)
Behandlung



The B7 and CD28 Families

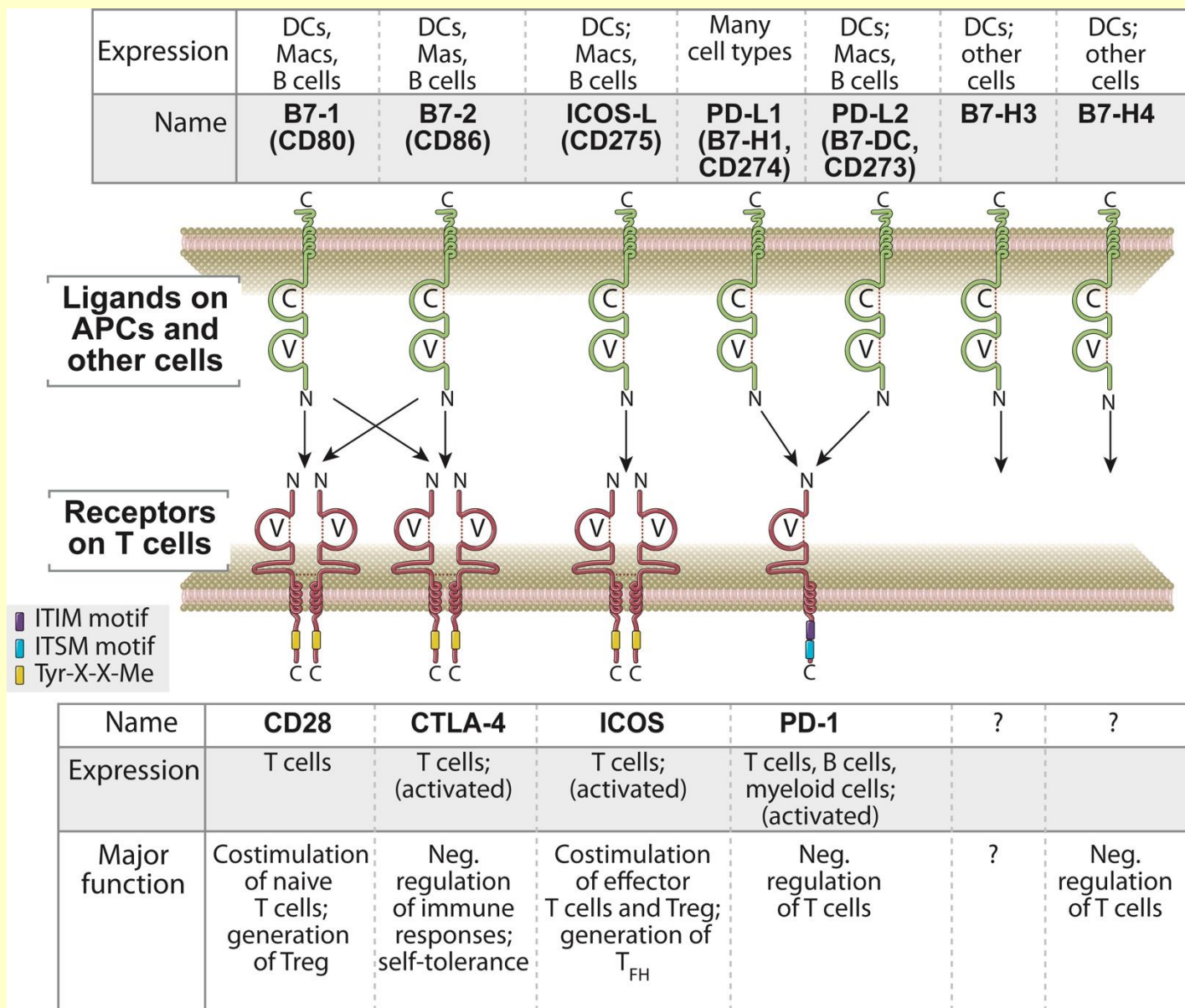


Fig. 9-5

T Zell signaling als “target”

Name	Target	Effekt	Verwendung
Anti-CD3 (OKT3)	CD3	T Zelldepletion	Transplantation
Anti-CD25 (Daclizumab)	CD25	T Zellsuppression	Transplantation
Cyclosporin A	calcineurin	T Zellsuppression	Transplantation
Tacrolimus	calcineurin	T Zellsuppression	Transplantation
CTLA-4-Ig (Abatacept)	B7	T Zellsuppression	RA
Anti-CTLA-4* (Ipilimumab)	CTLA-4	blocken T Zell suppression	Krebsimmunotherapie
Anti-PD-1* (Nivolumab)	PD-1	blocken T cell suppression	Krebsimmunotherapie
Anti-PD-L1* (Atezolimumab)	PD-L1	blocken T cell suppression	Krebsimmunotherapie

*checkpoint inhibitors



Therapeutische Blockierung der Ko-Stimulation

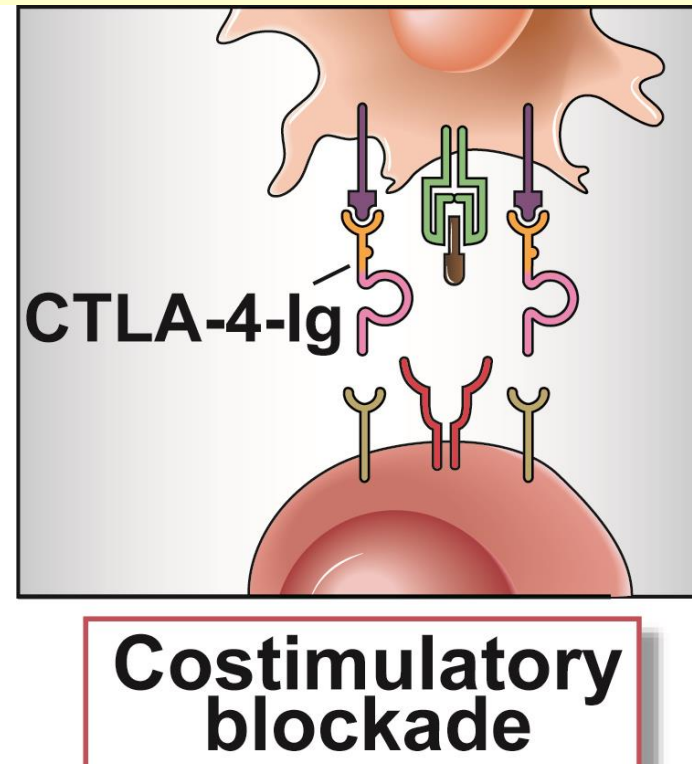
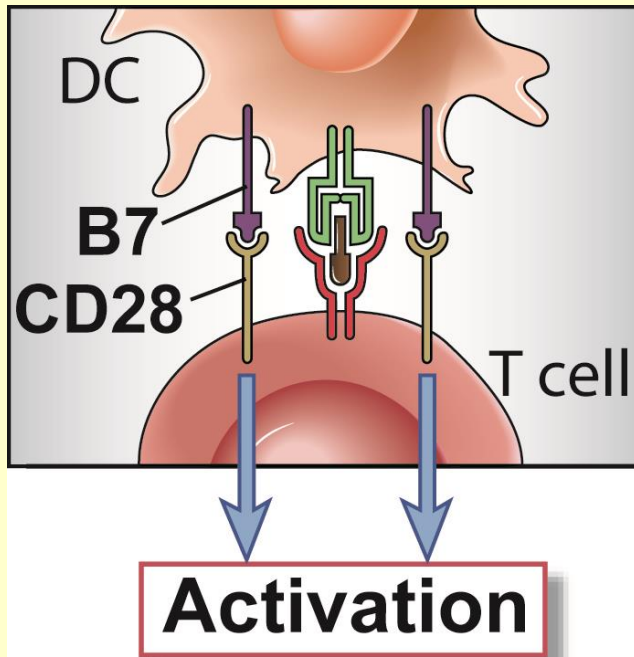


Fig. 9-7