Grundlagen der Immunologie

10. Vorlesung

Erster Schritt der spezifischen Immunantwort:

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

Timea Berki MD PhD

Hintergrund: 3 Woche

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)

I. Haupstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung

↓

Aktivierung, Differenzierung

↓

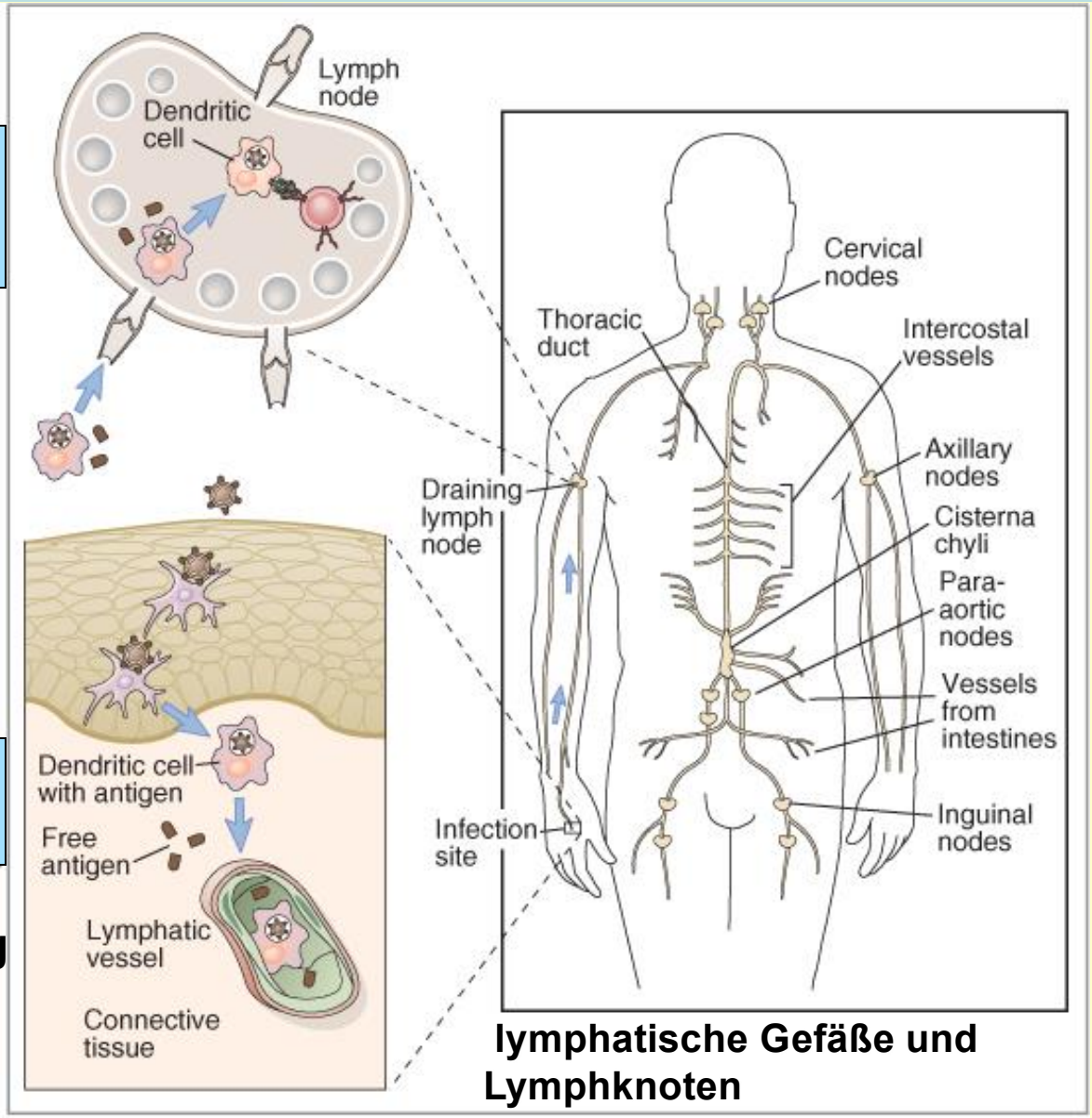
Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

2. Antigen-presentation und T-Zell-aktivierung

1. Antigen-Aufnahme und Transport

Entzündung

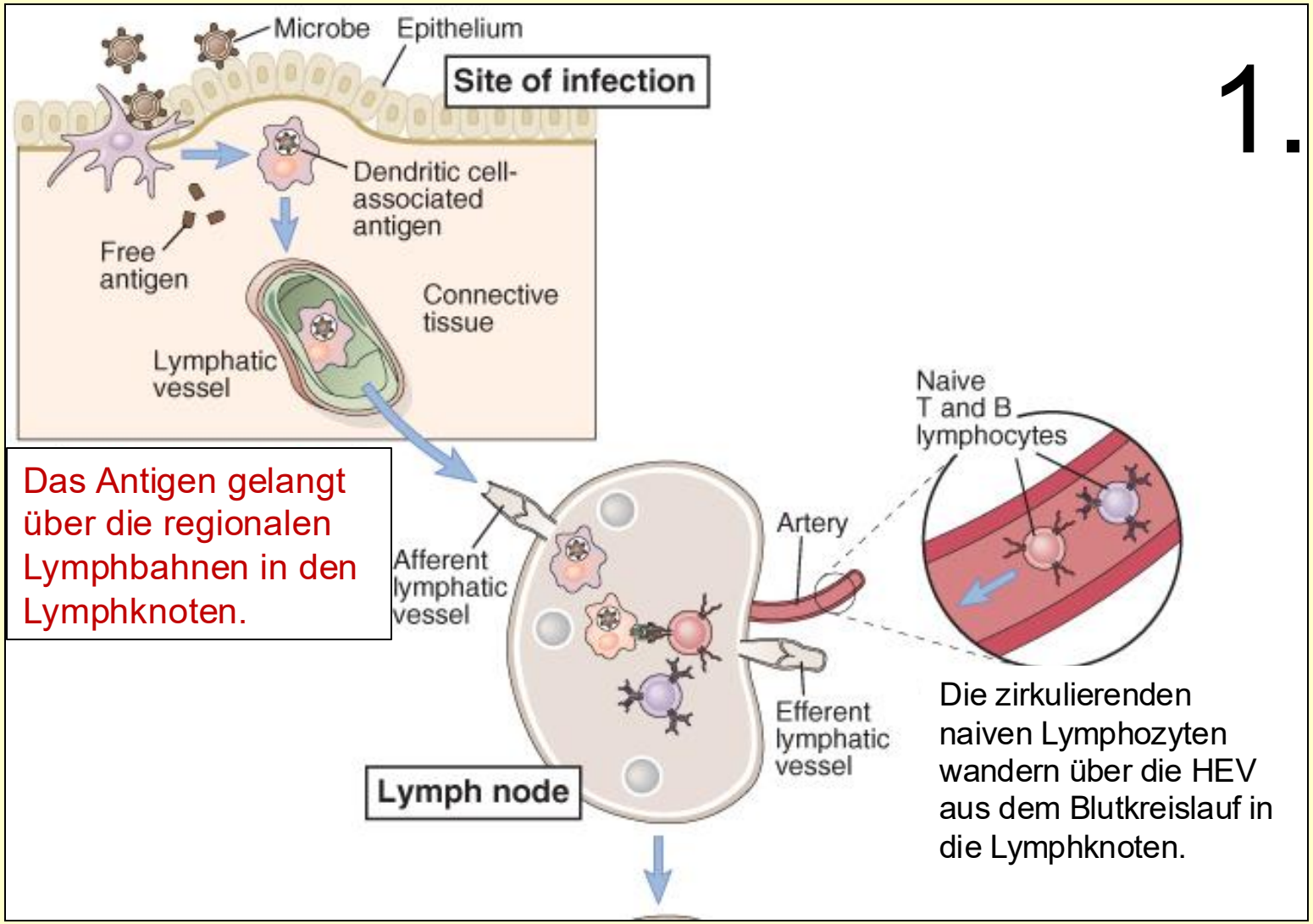


lymphatische Gefäße und Lymphknoten

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

Hauptschritte der Immunantwort

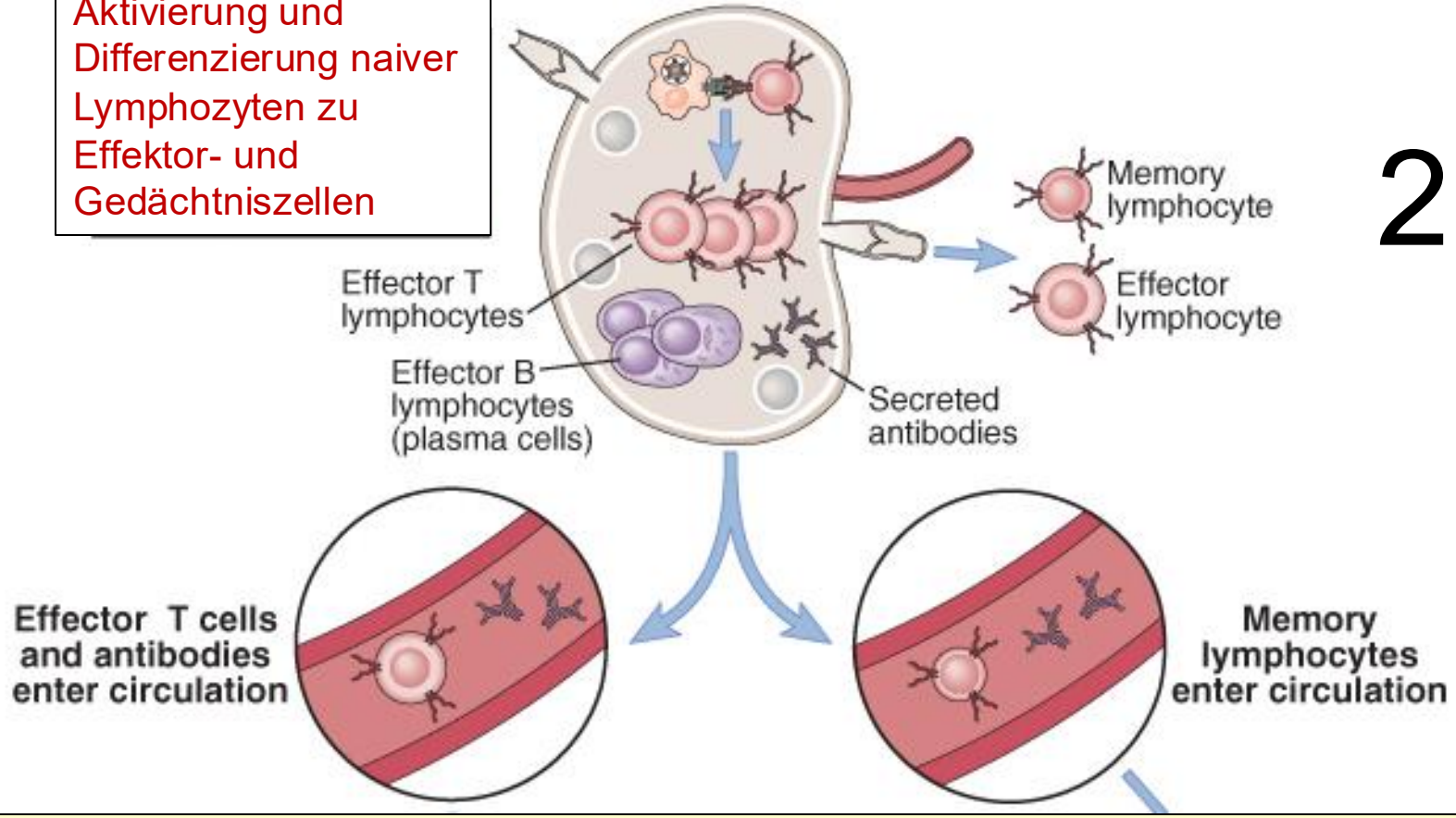
1.



Das Antigen gelangt über die regionalen Lymphbahnen in den Lymphknoten.

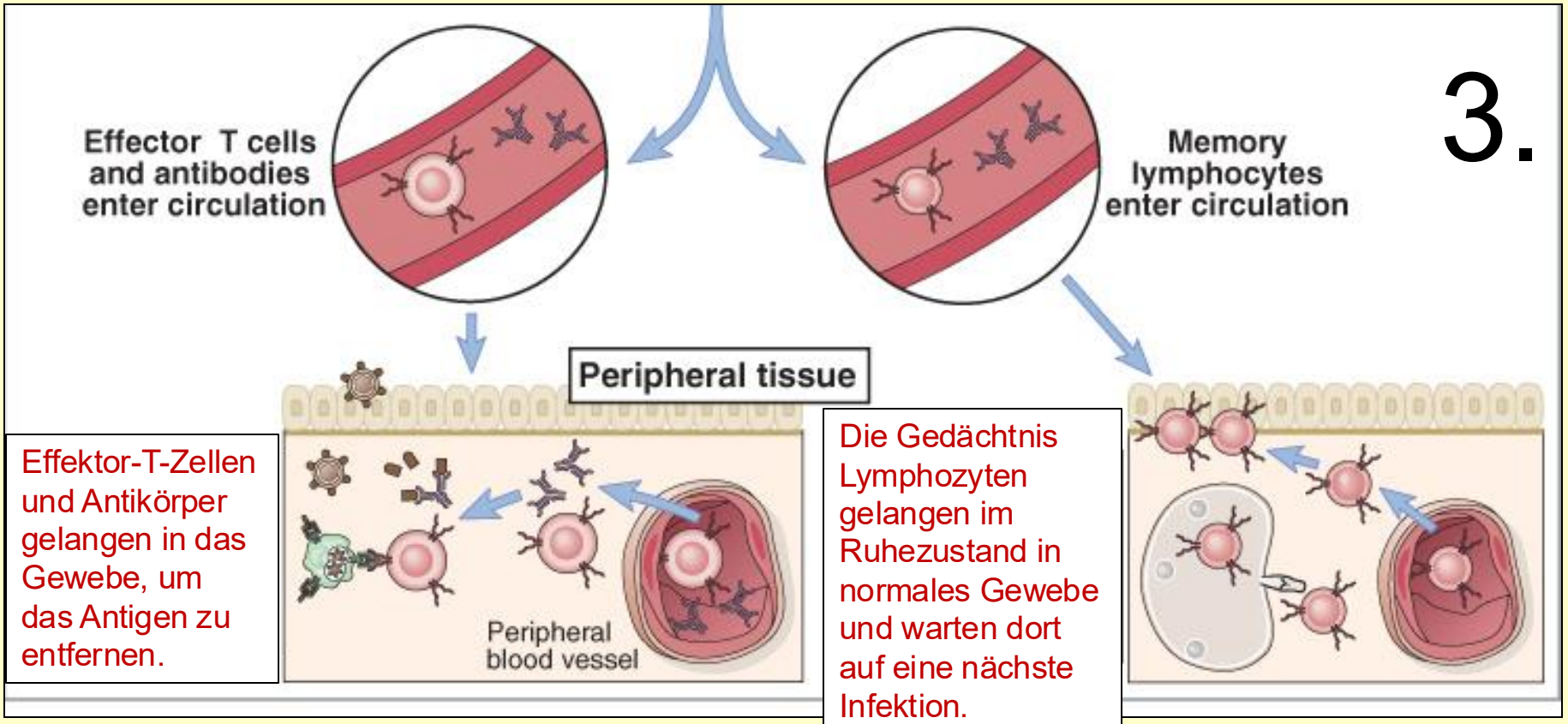
Die zirkulierenden naiven Lymphozyten wandern über die HEV aus dem Blutkreislauf in die Lymphknoten.

Aktivierung und Differenzierung naiver Lymphozyten zu Effektor- und Gedächtniszellen



2.

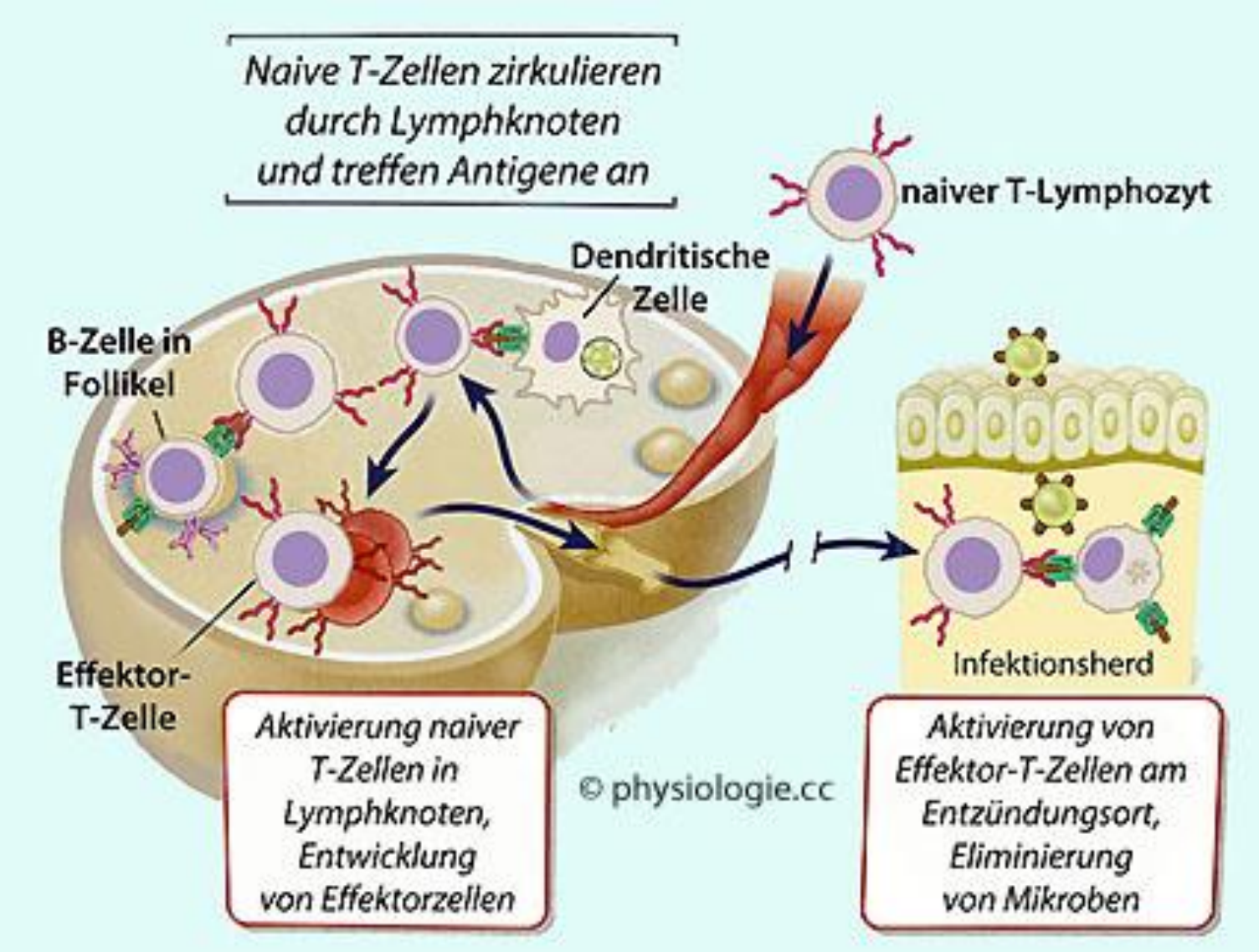
3.



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

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

Aktivierung von T-Zellen



II. Antigen Tarnsport

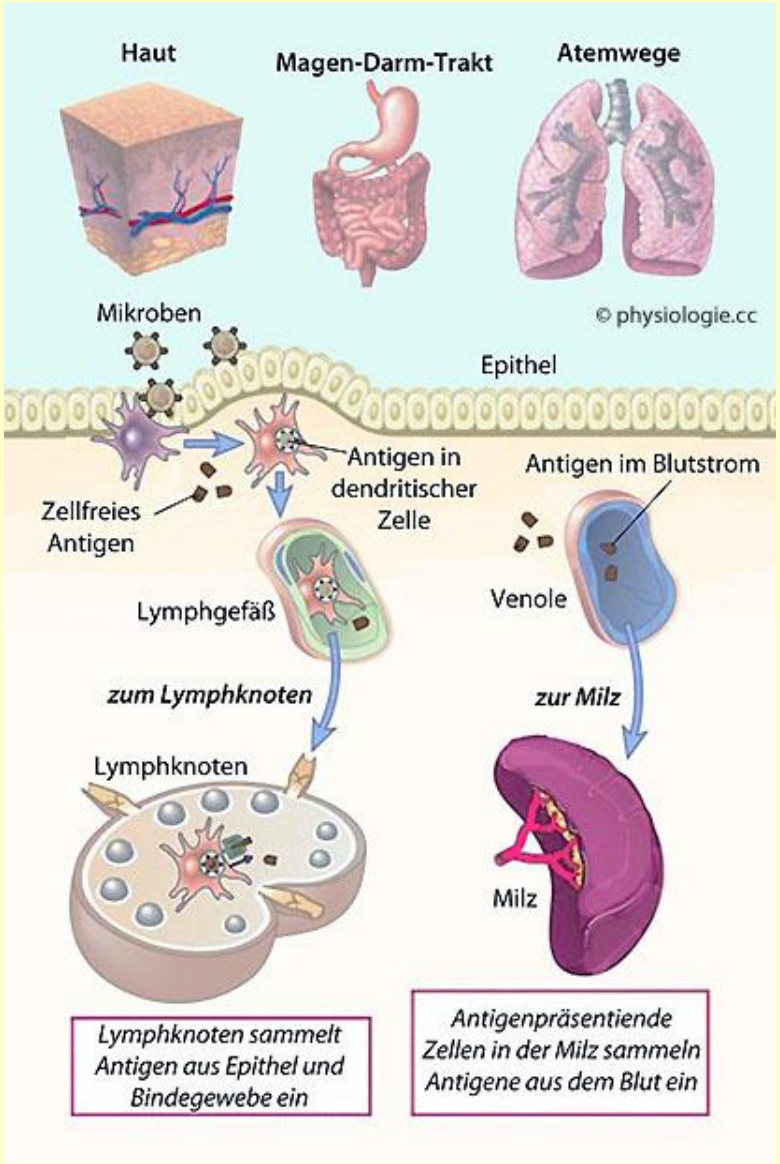
Naive T-Zellen treffen sich während ihrer Wanderung durch die periheren Lymphorgane mit Antigenen

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

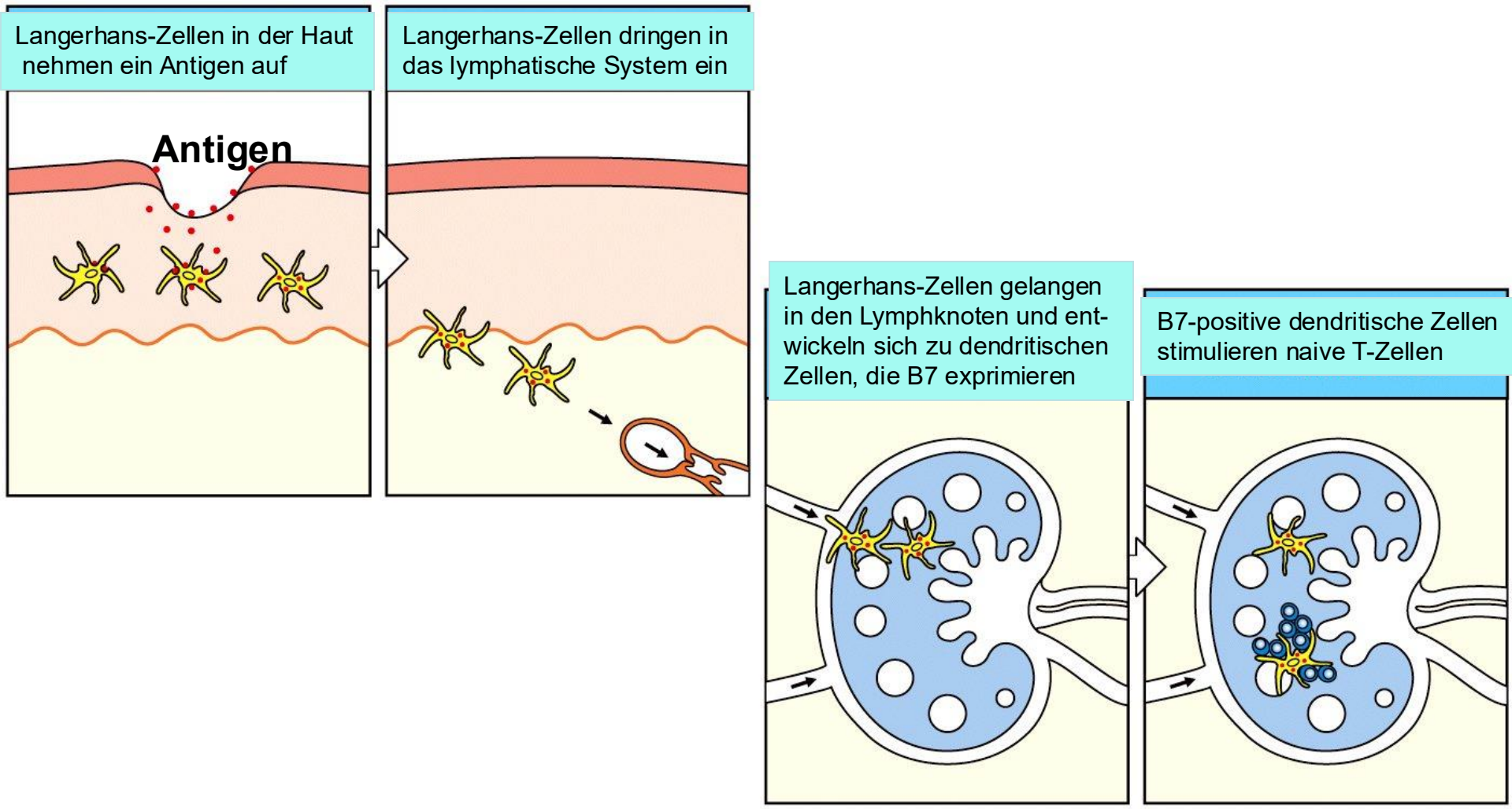
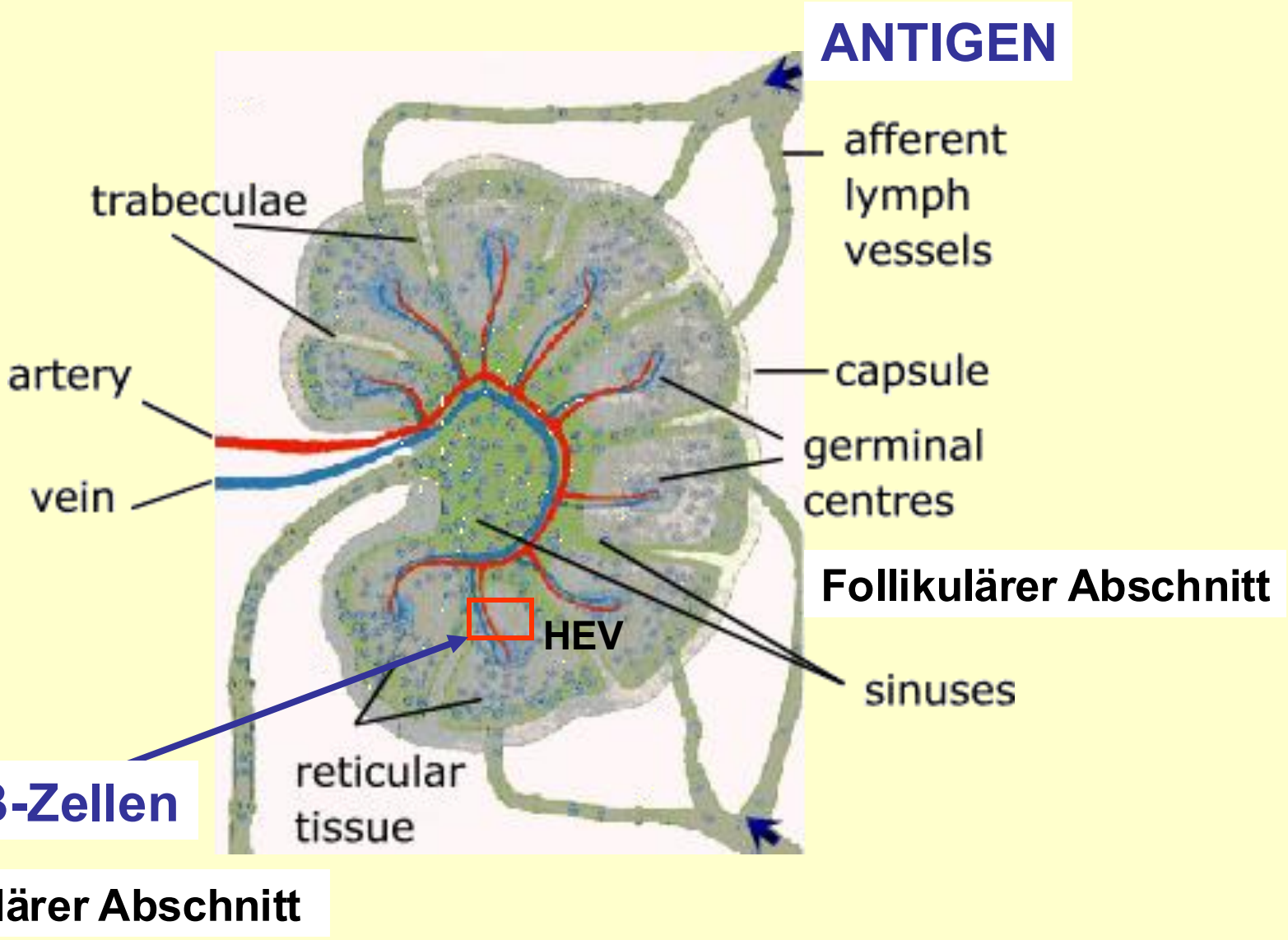
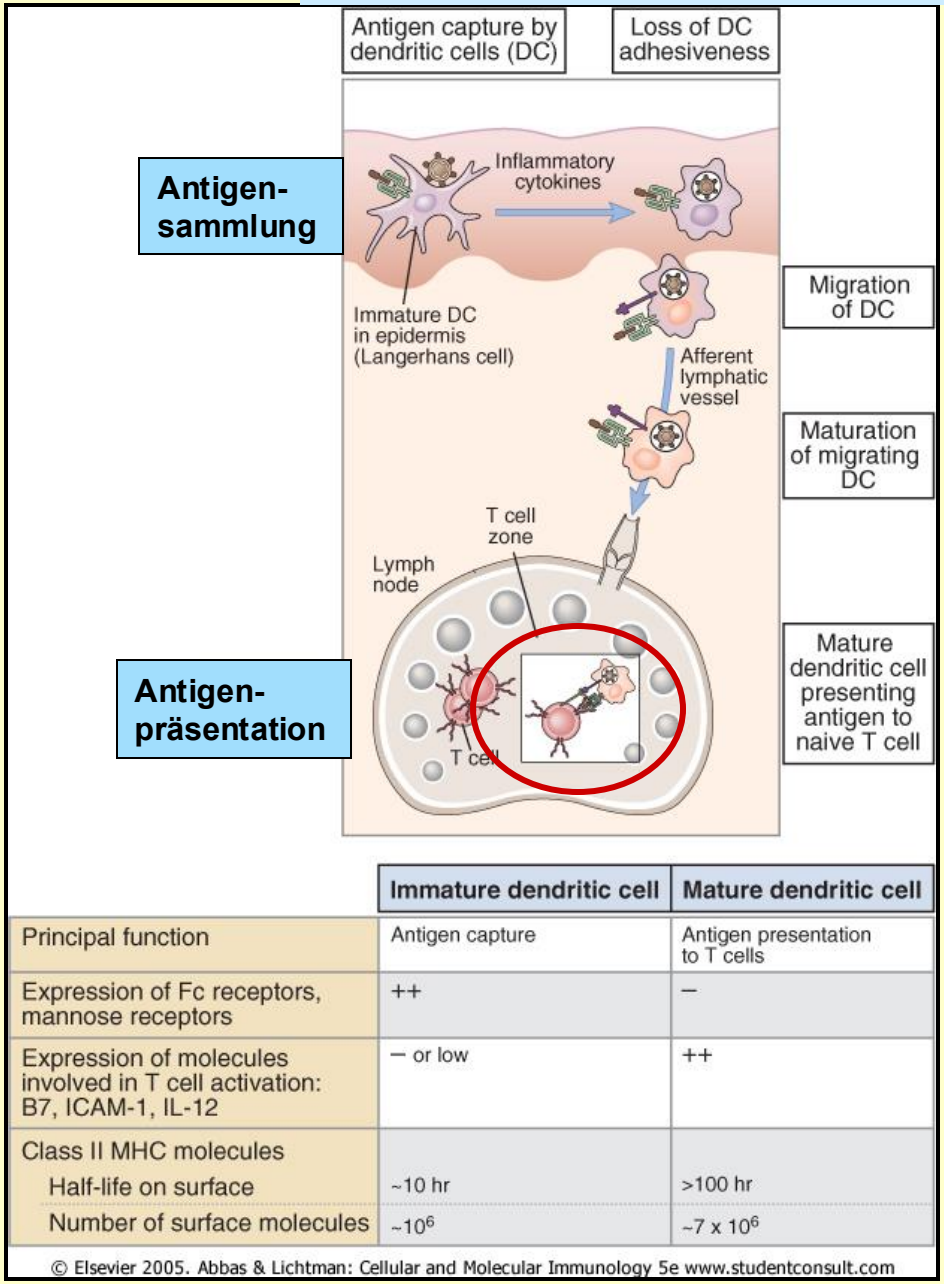


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


ANTIGEN
afferent lymph vessels
trabeculae
artery
vein
capsule
germinal centres
Follikulärer Abschnitt
HEV
sinuses
T- und B-Zellen
reticular tissue
Parafollikulärer Abschnitt

Rolle der dendritischen Zellen



	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
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	~7×10^6

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

Migration und Reifung:

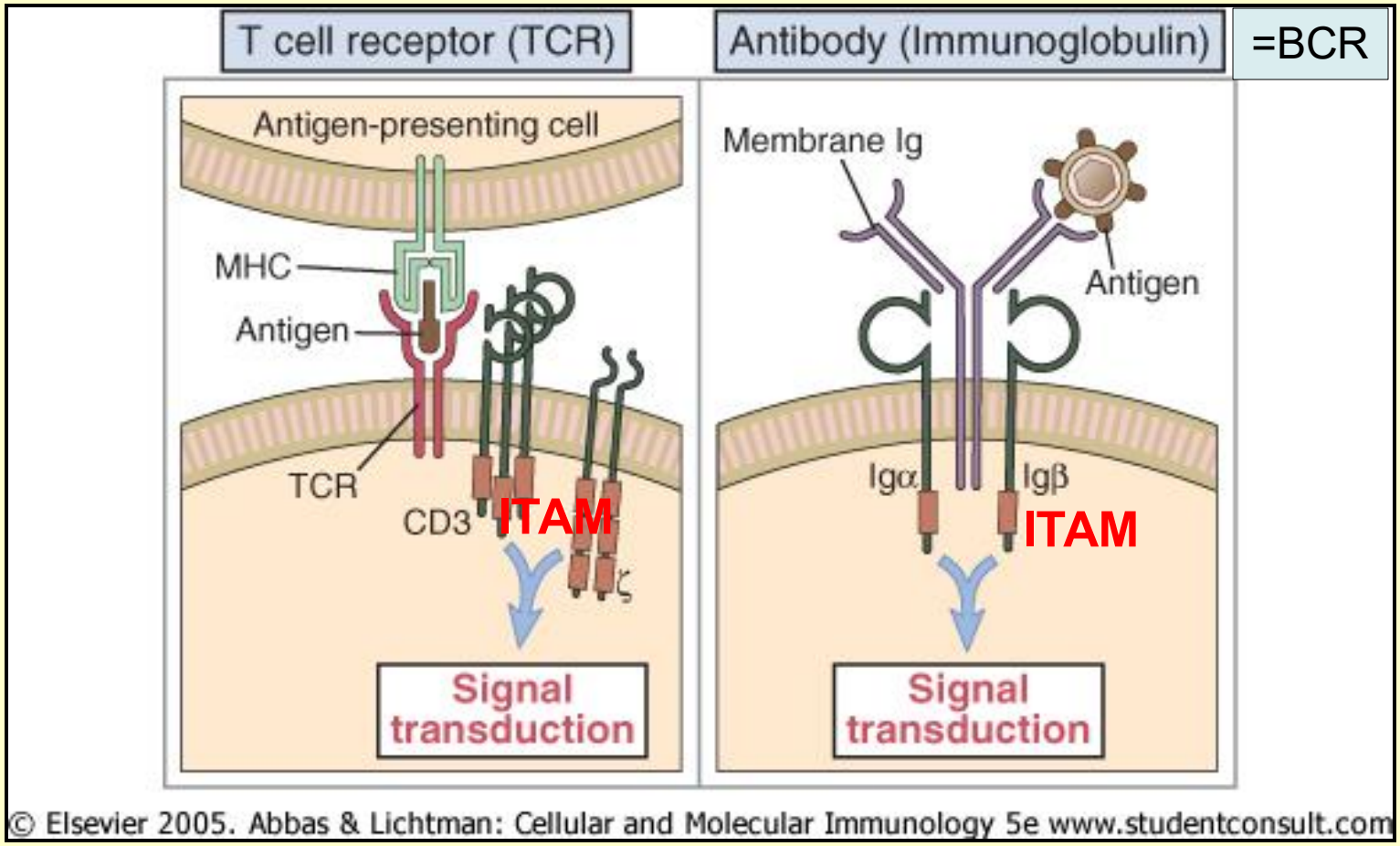
MHC-II ↑
B7 ↑
ICAM ↑
IL-12 ↑

FcR ↓
MannoseR ↓
TLR ↓

Antigenpräsentierung (APC)

III: Antigenspezifische B und T-Zell Aktivierung Signalübertragung

Die Antigen-Erkennung und Signaltransduktion werden durch verschiedene Polypeptidketten koordiniert zusätzliche Moleküle: CD3 und Igα / Igβ



ITAM: Immunorezeptor Tyrosin reich Aktivierung Motiven

Beginn der Signaltransduktion im B-Zelle

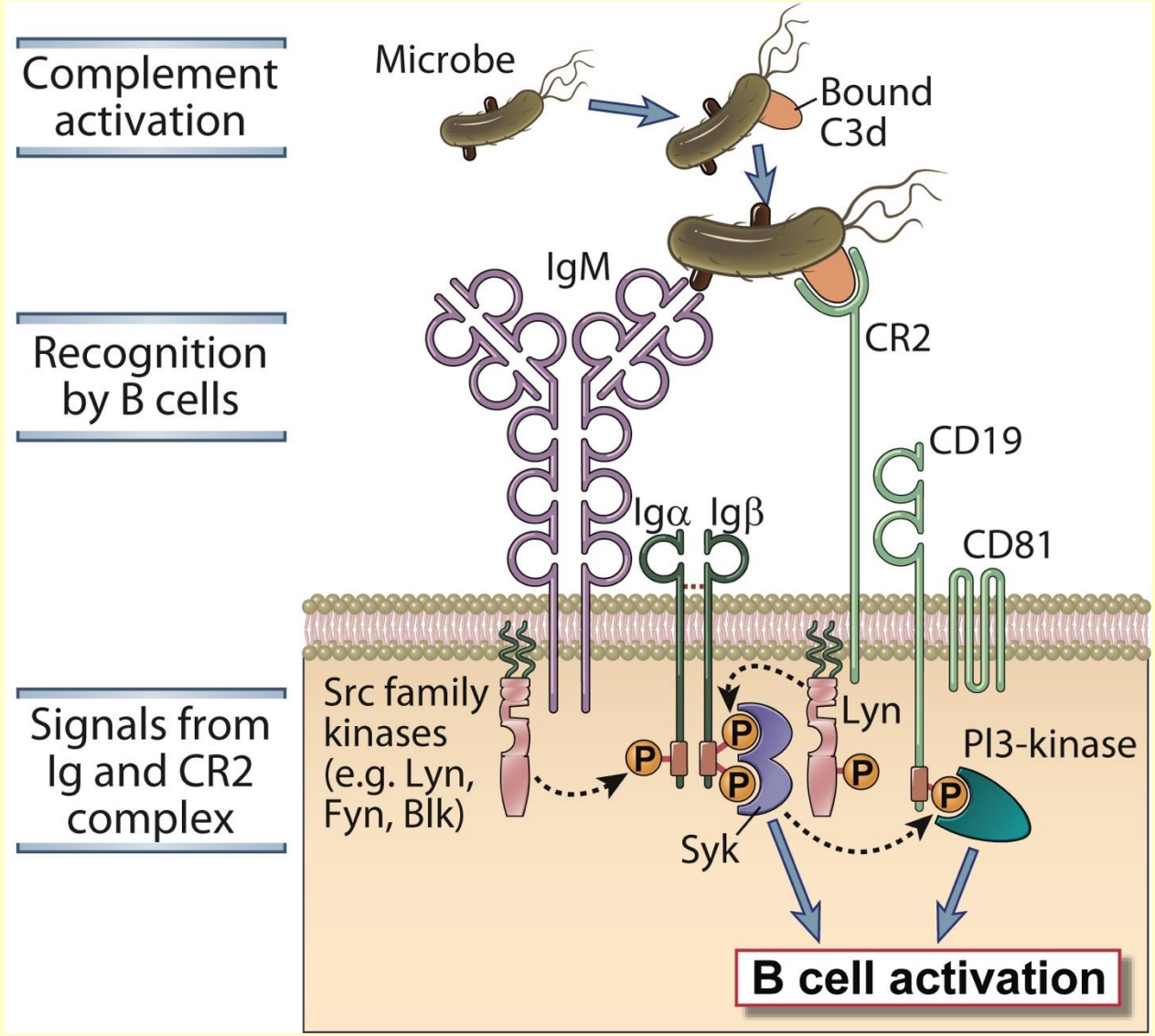


Fig. 7-20

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

Signaltransduktion im B-Zelle

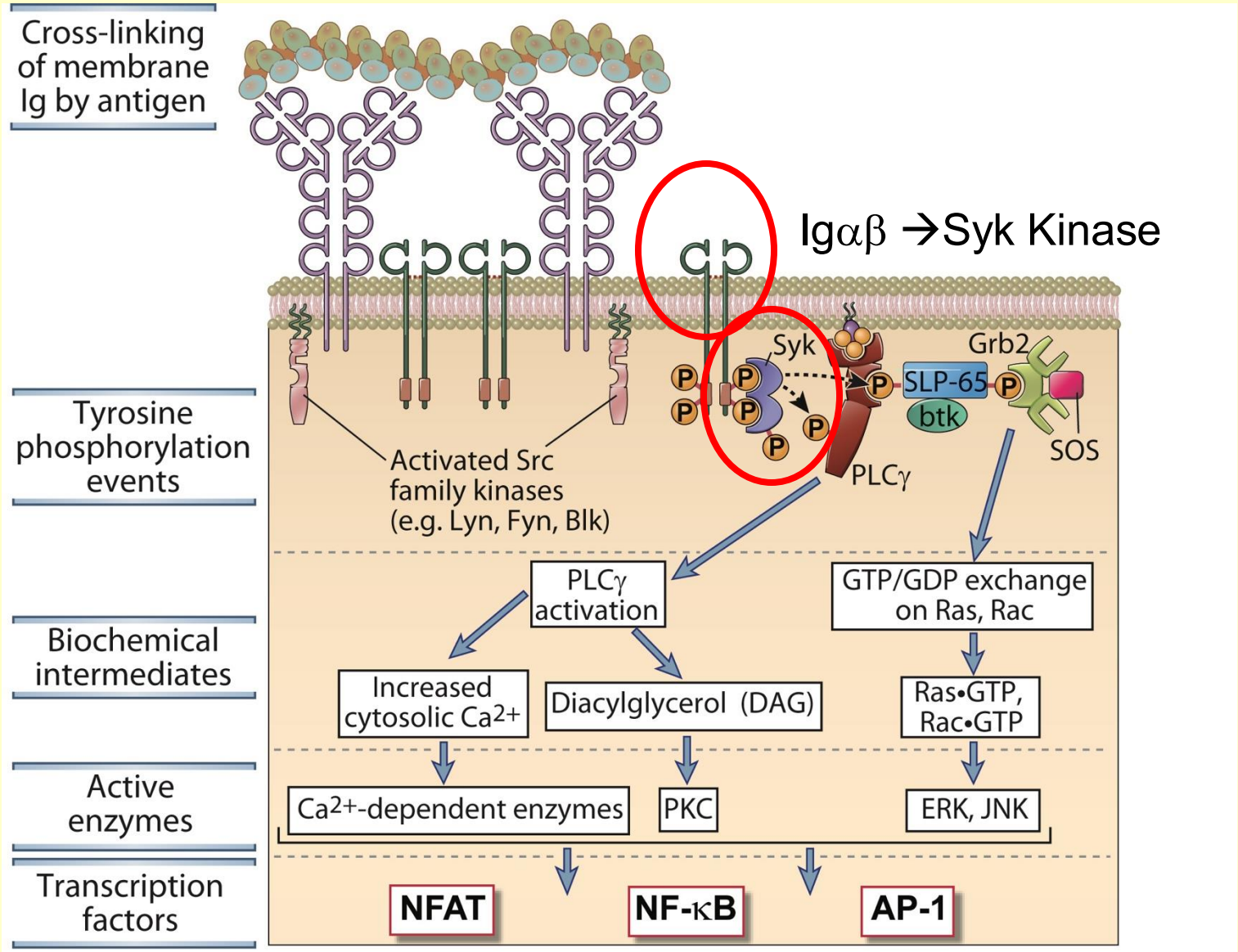
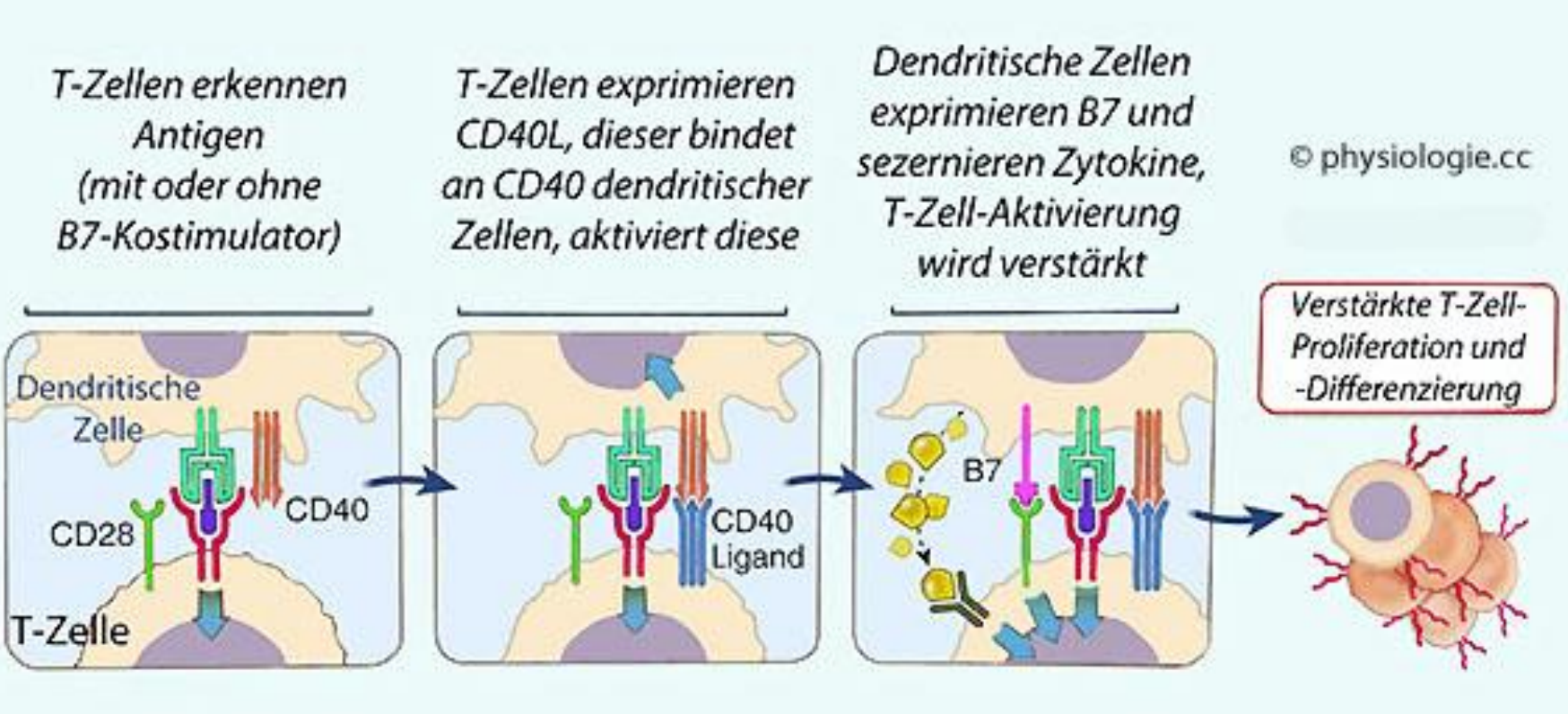


Fig. 7-19

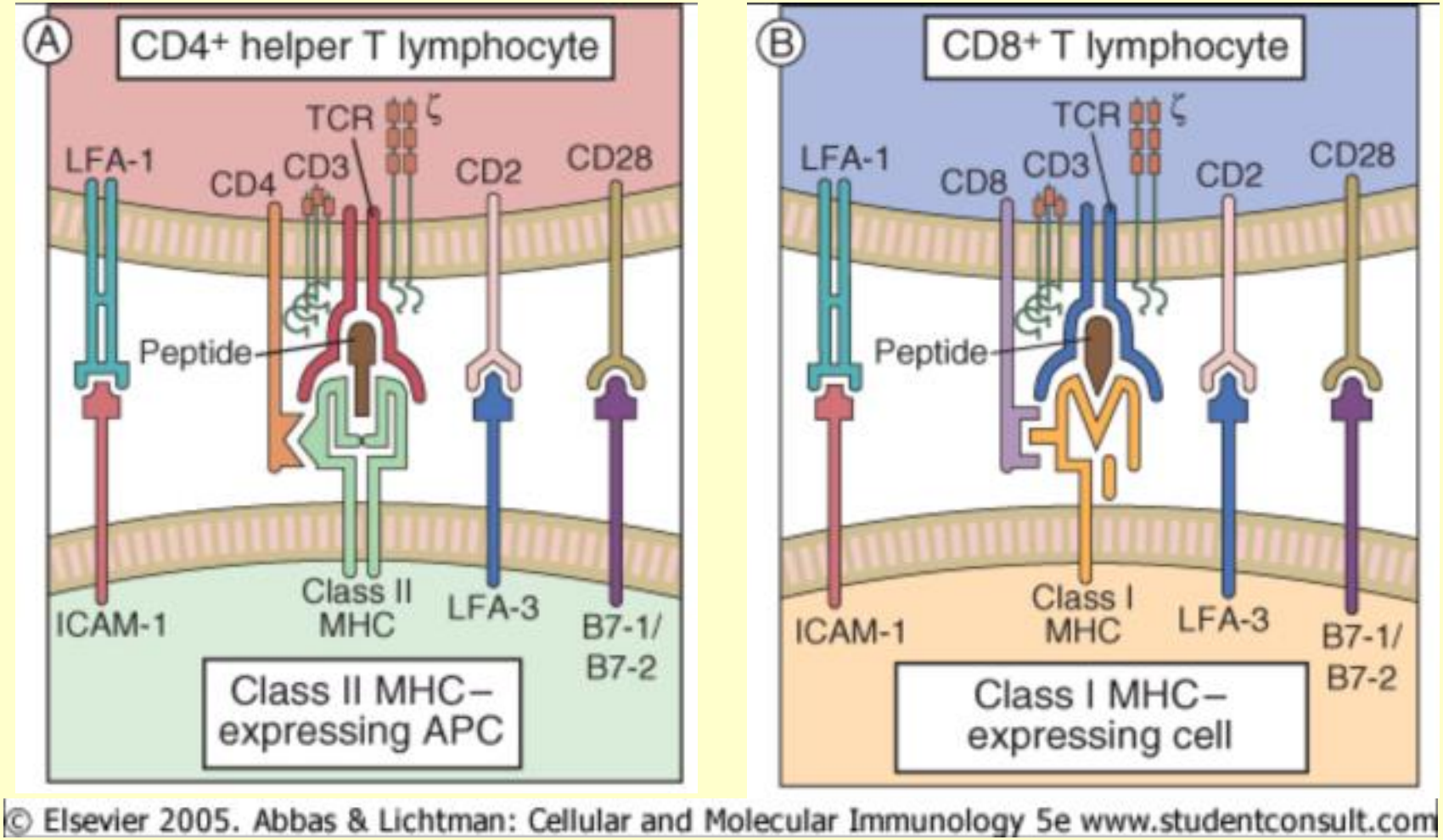
Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

T-Zell Aktivierung durch DZ (APC)

Die Wechselwirkung zwischen Helfer-T-Zellen und APC induziert die Expression der Ko-rezeptoren: CD40L auf T-Lymphozyten, B7 auf APC

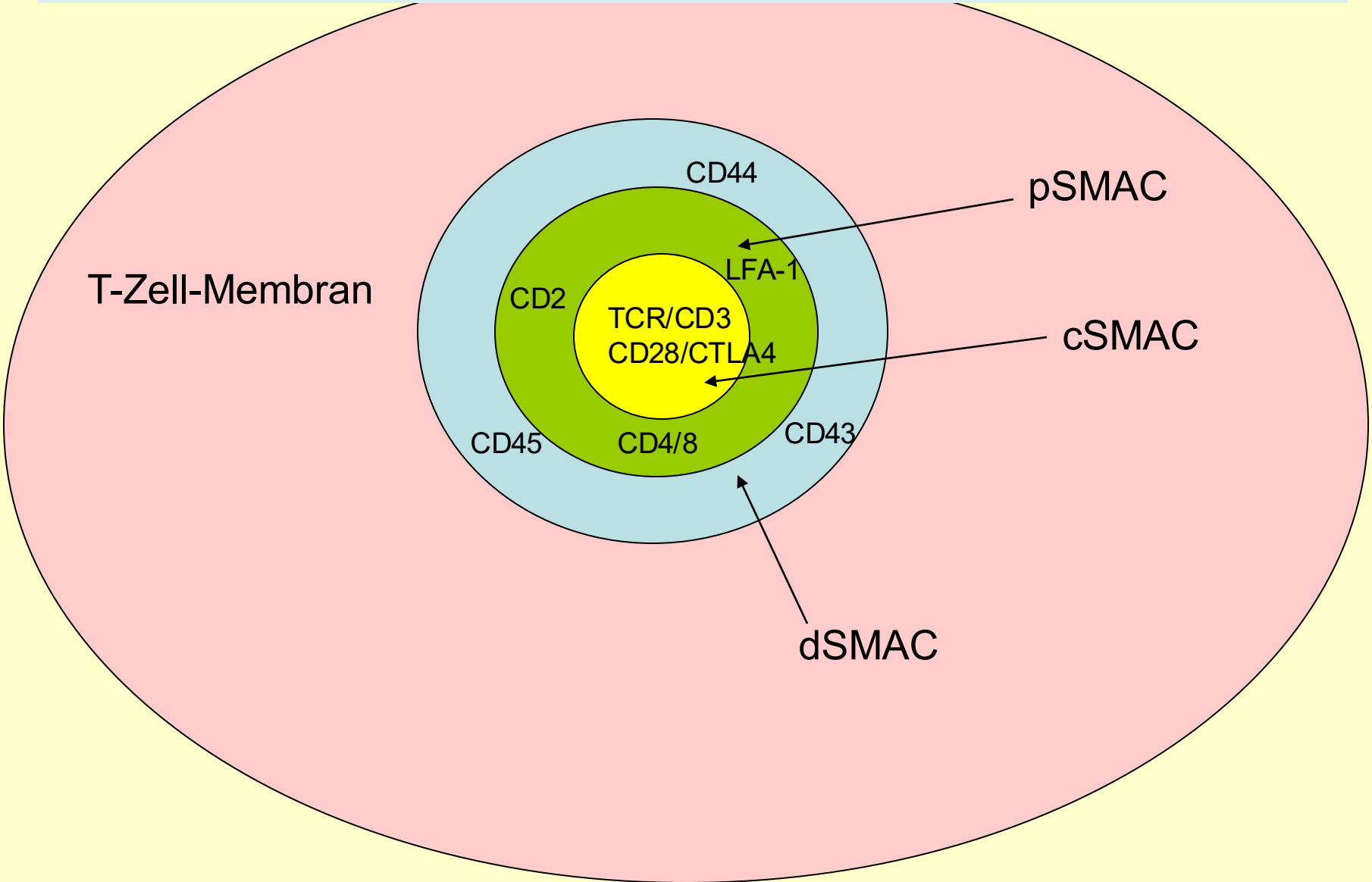


Akzessorische Korezeptoren bilden die immunologische Synapse

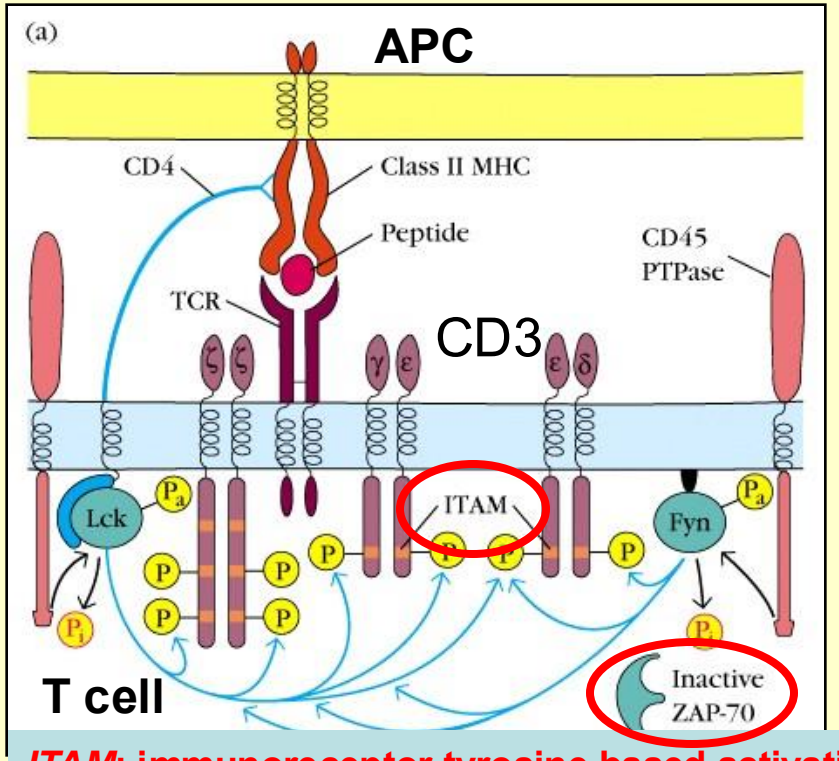


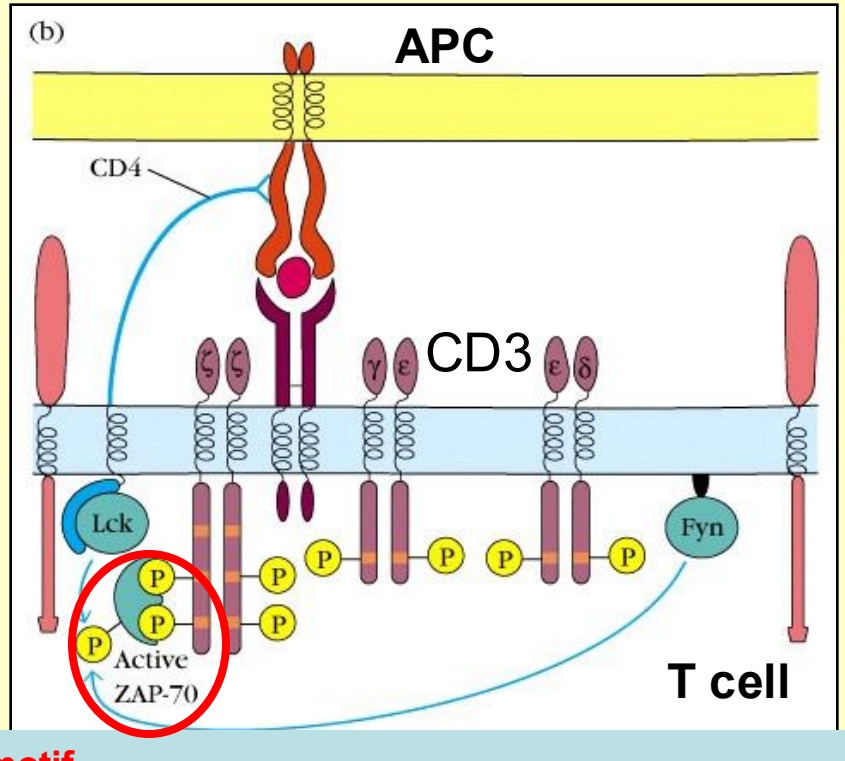
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

SMAC: Central Supramolecular Activation Complex



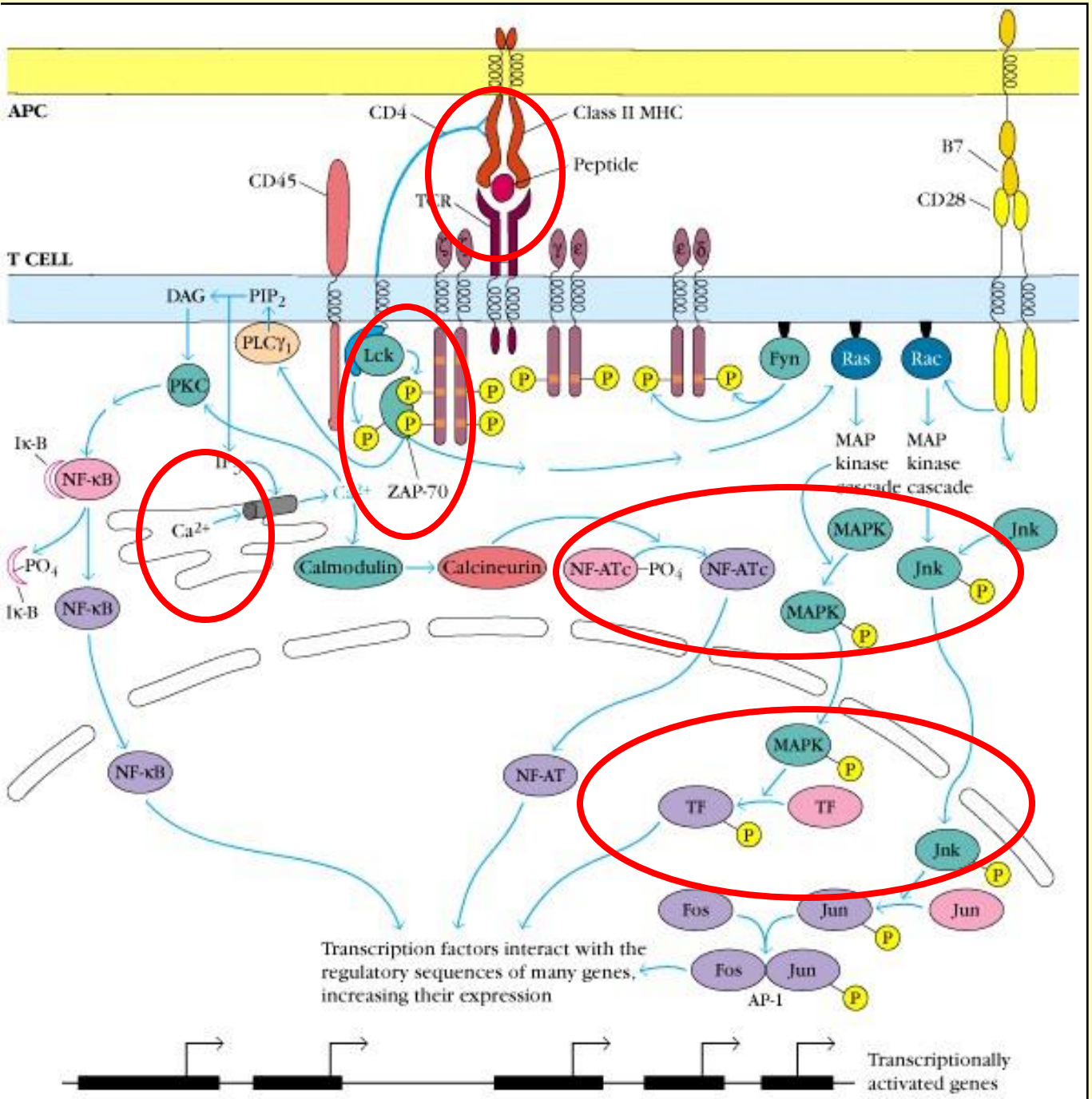
Beginn der Signaltransduktion im T-Zelle





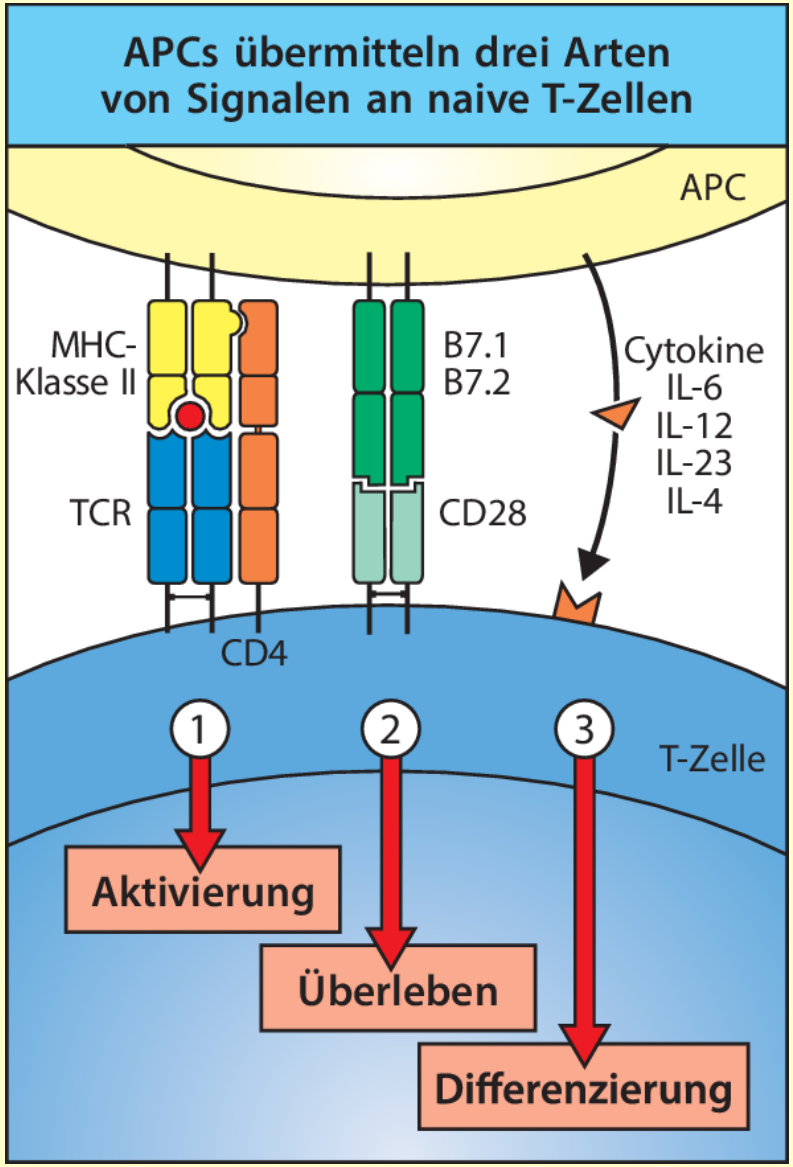
***ITAM*: immunoreceptor tyrosine-based activating motif**

1. **Querverbindung des TcR ergibt die nähere Assoziierung von Korezeptoren (CD4, CD3, CD45) zu TcR**
2. **Protein-Tyrosinekinase (PTK) Lck- und Fyn-Aktivierung: CD45 Phosphatase entfernt ein hemmendes Phosphat (Pi)**
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

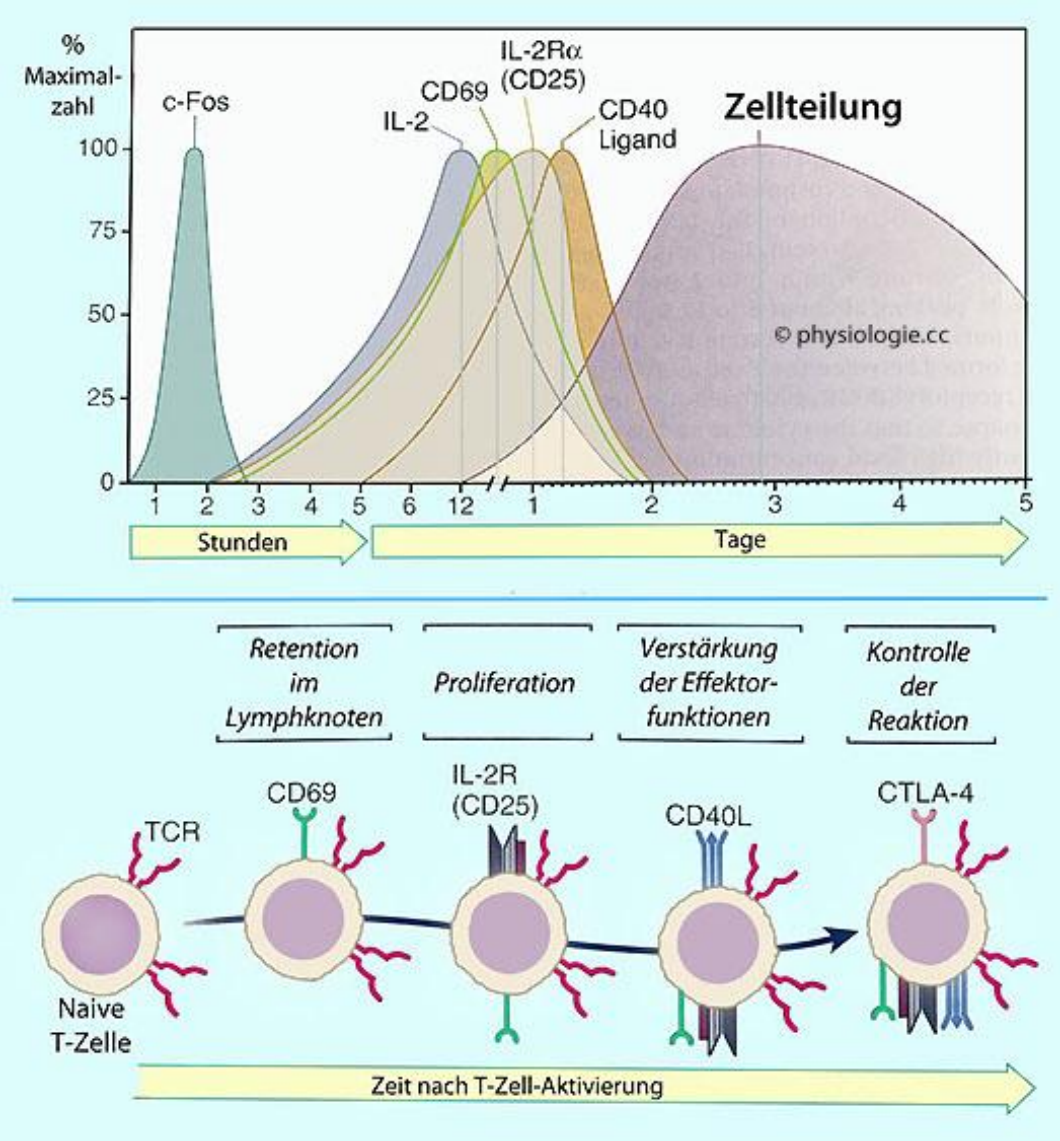
↓

Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen

Exprimierung Moleküle nach T-Zellaktivierung

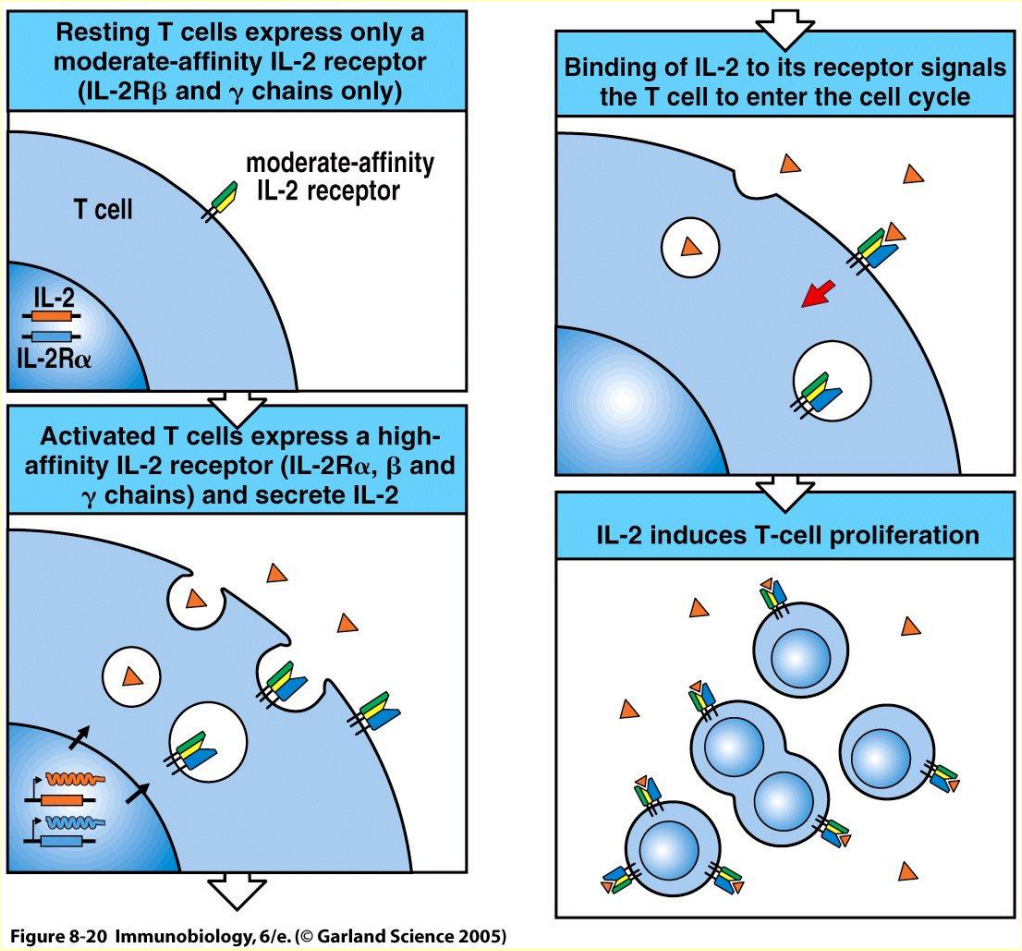
Aktivatoren:
CD69
CD25 (IL2R)
CD40L

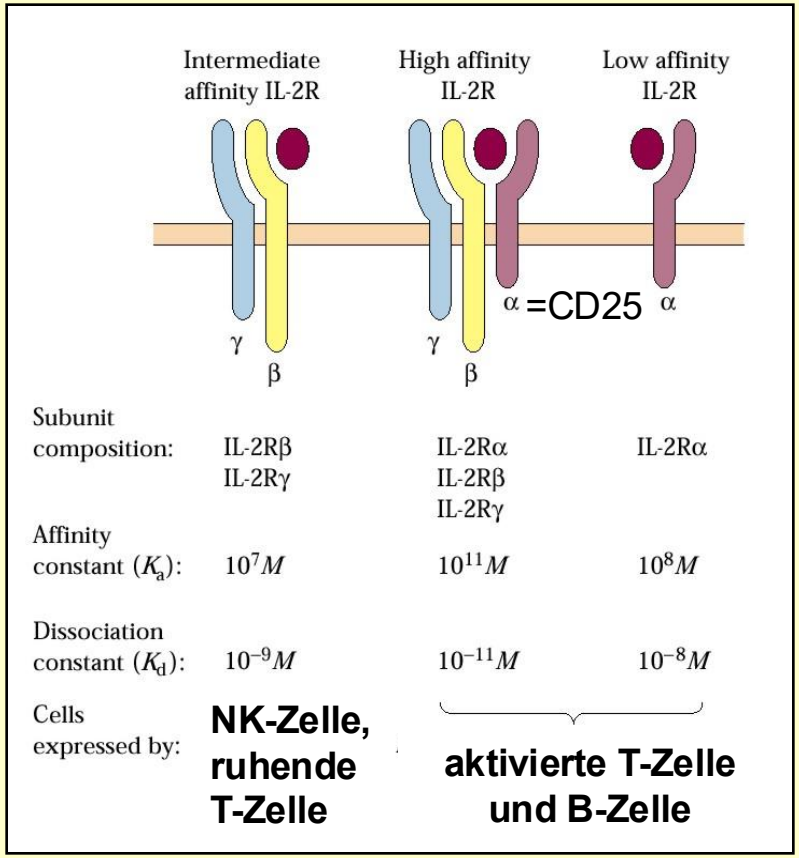
Hemmung:
CTL-4



Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

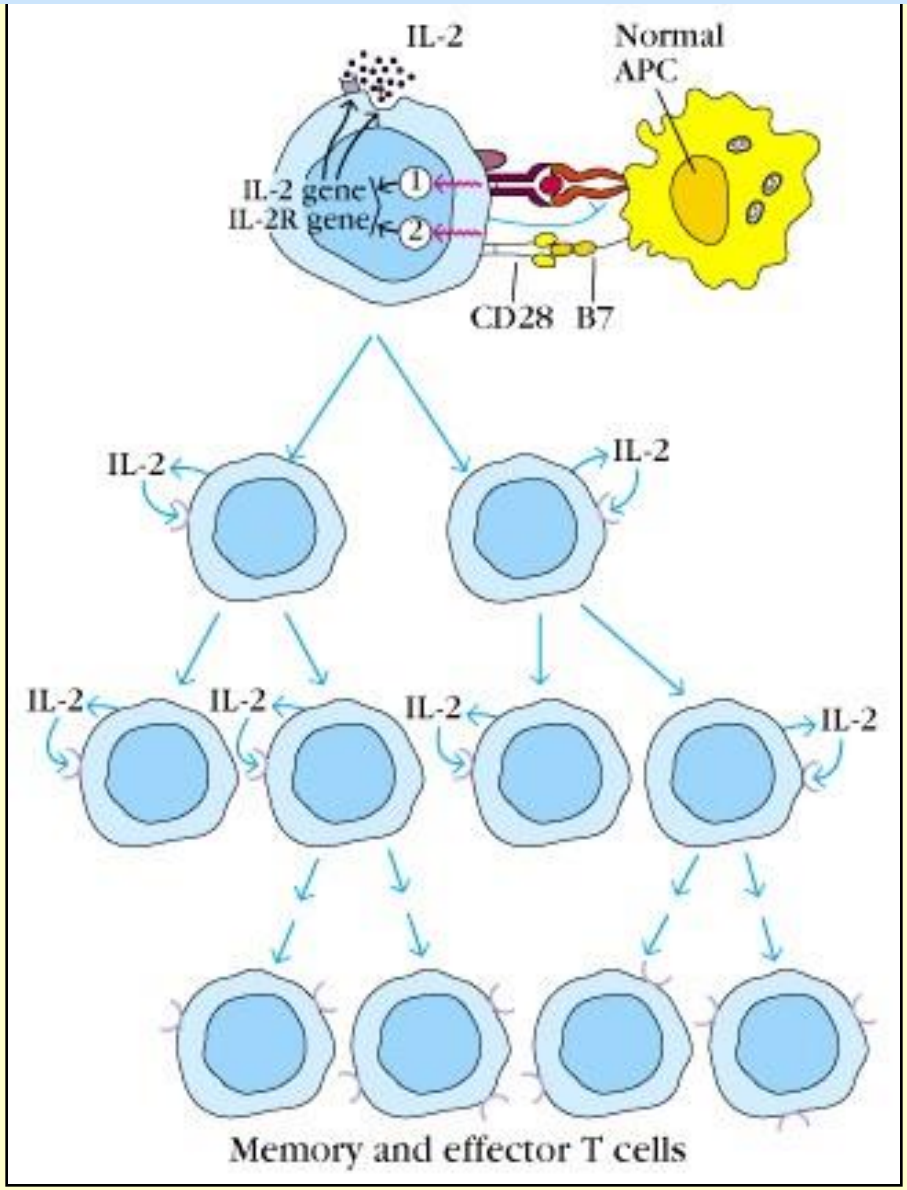
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2Rα)





IL-2: autokriner Wachstumfaktor für aktivierte Lymphozyten

Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2Rα)



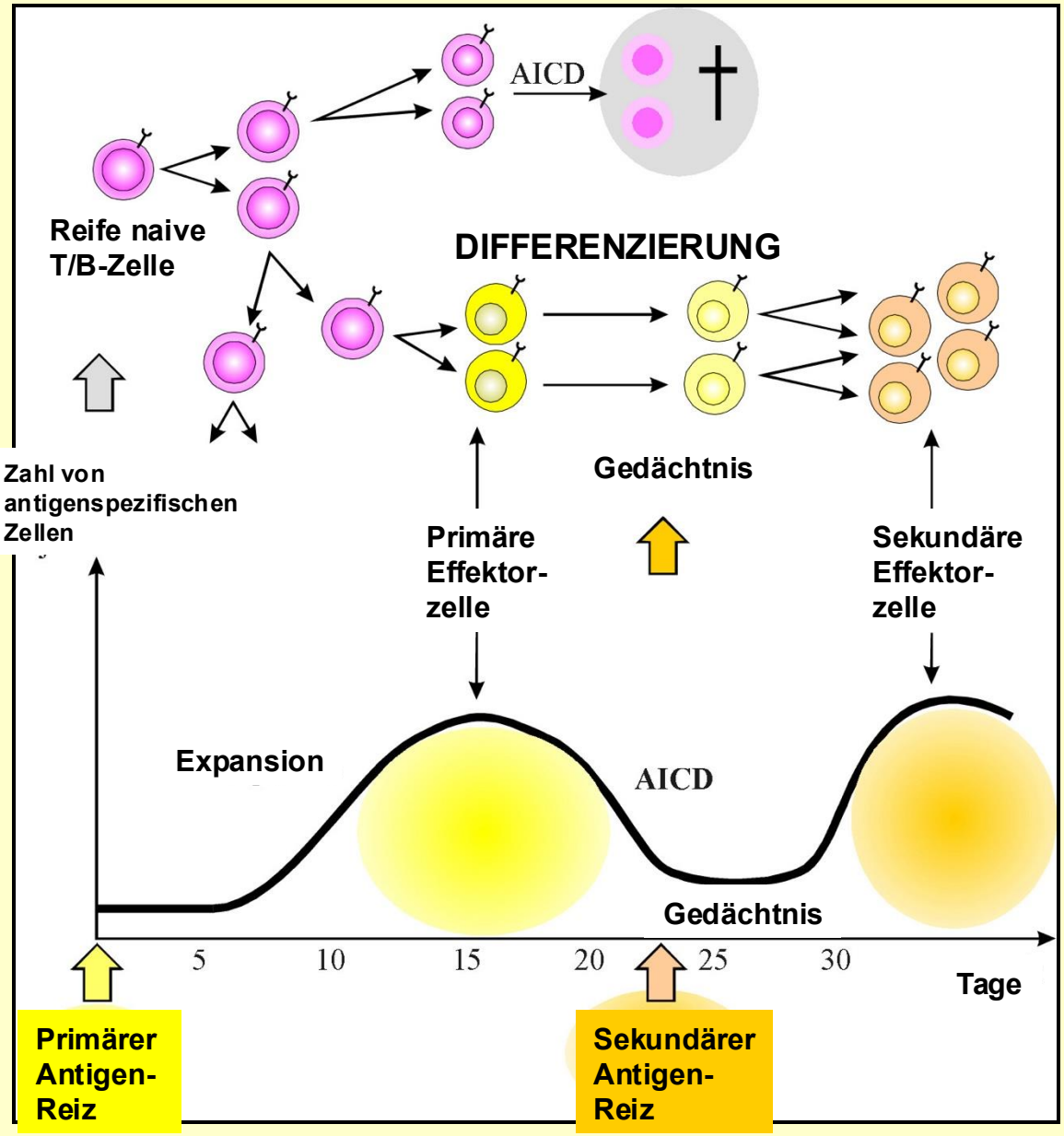
Zeitlicher Verlauf von Genexpression der aktivierten Th-Zellen

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.

Antigen-induzierte klonale Proliferation



IV. Thelfer Zell Polarisierung

T-Zell-Polarisierung

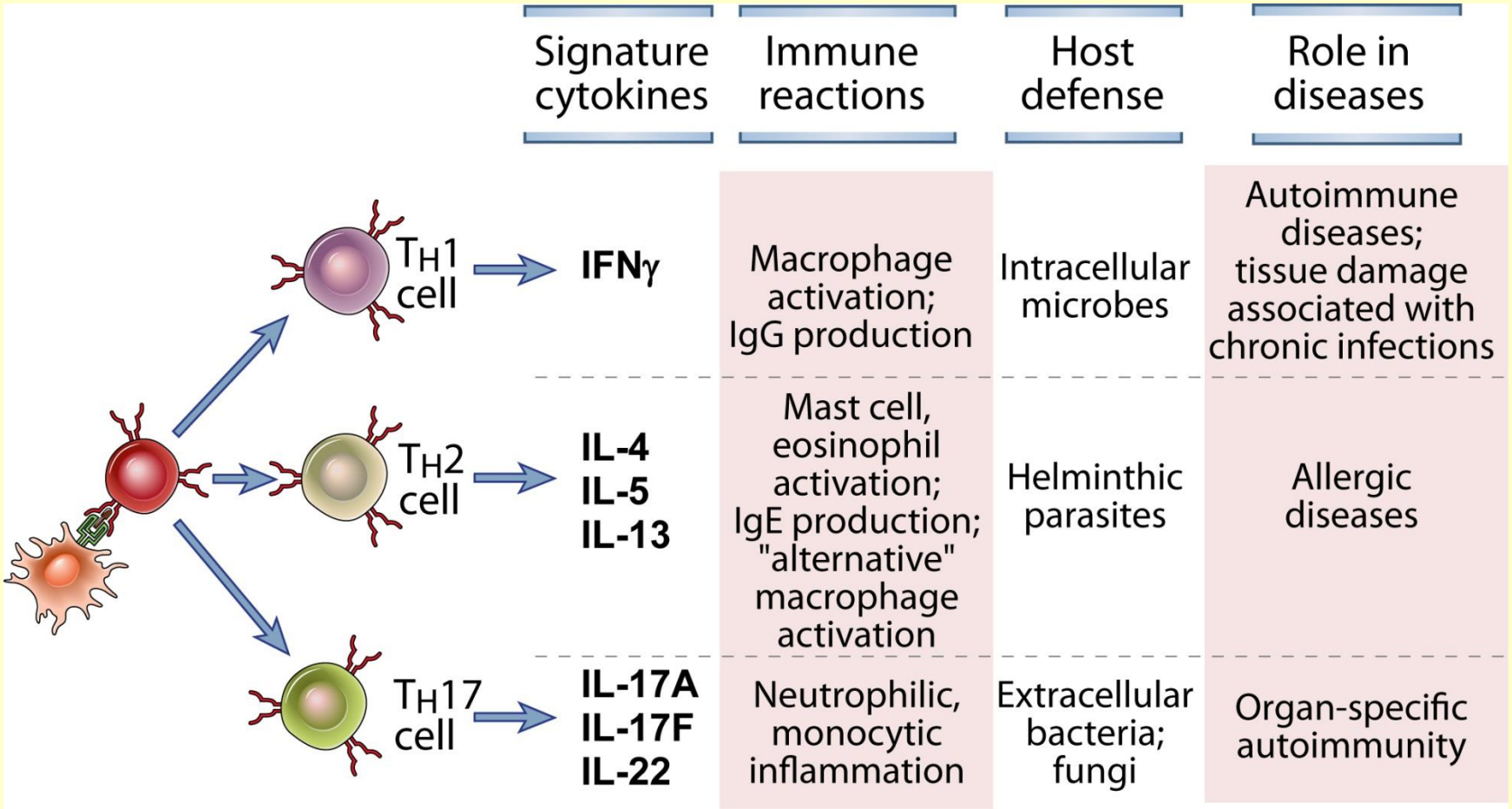


Fig. 9-13

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

T_H1-Zelle Differenzierung

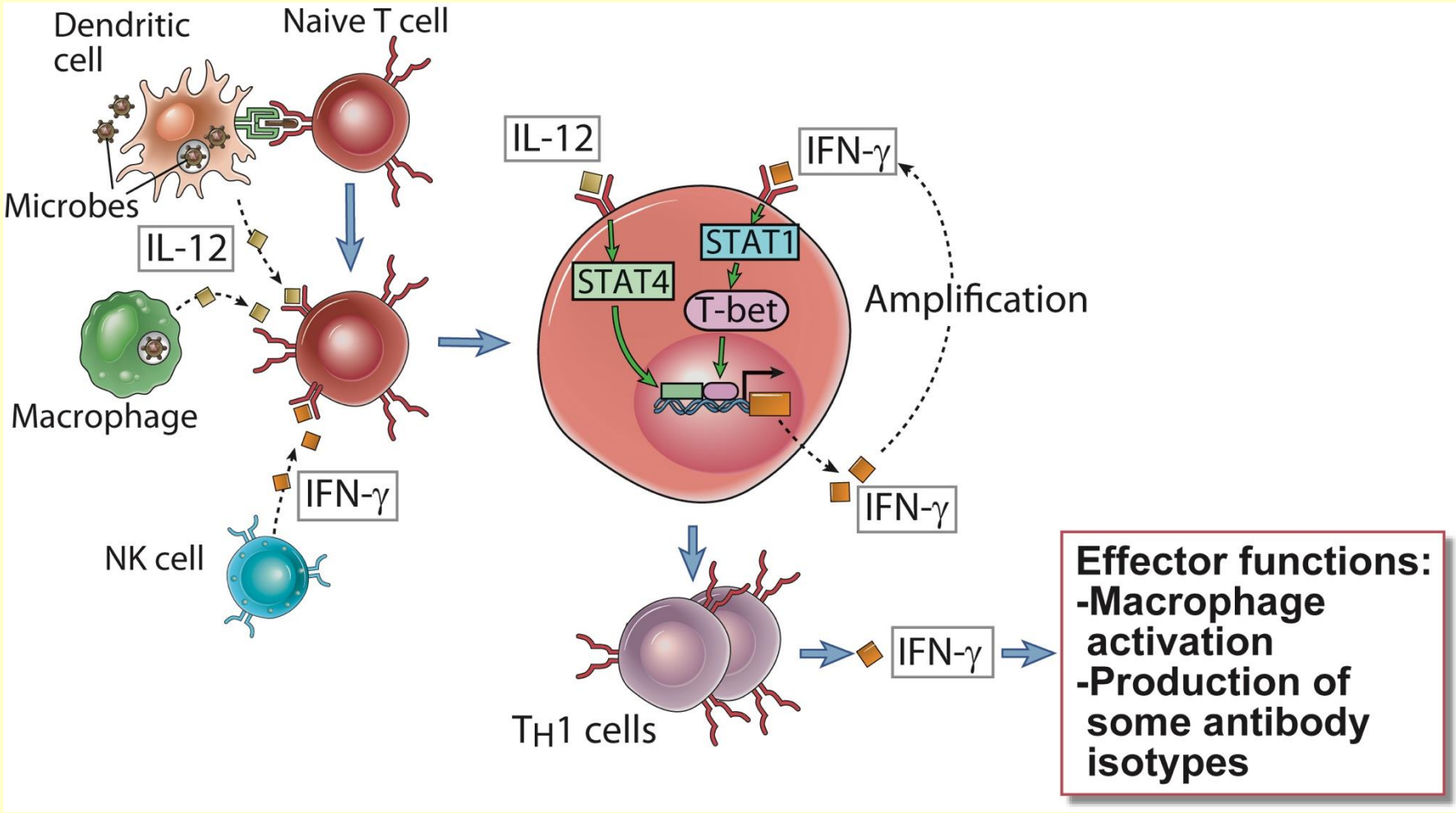


Fig. 9-15

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

T_H2-Zelle Differenzierung

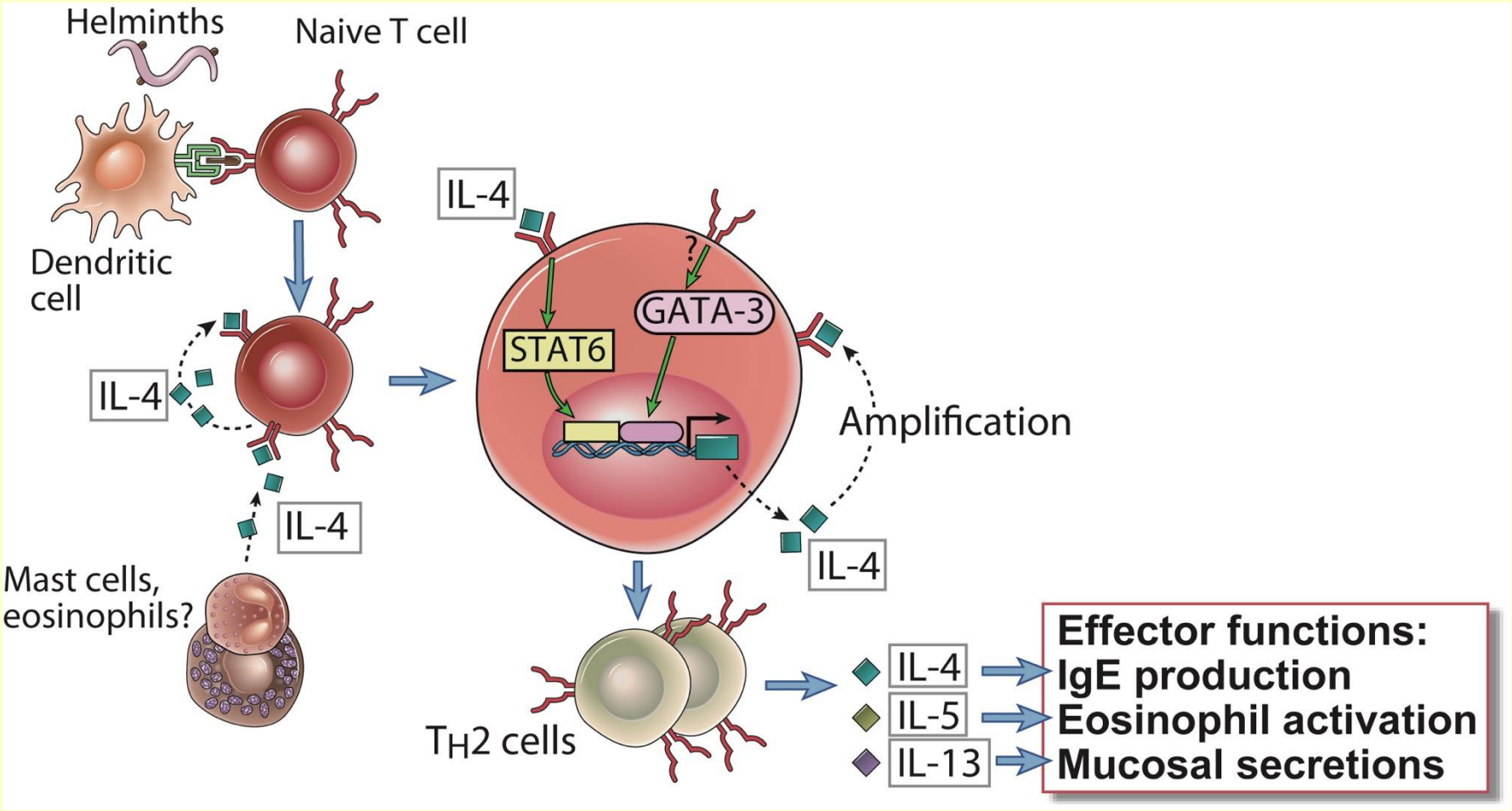


Fig. 9-16

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

T_H17-Zelle Differenzierung

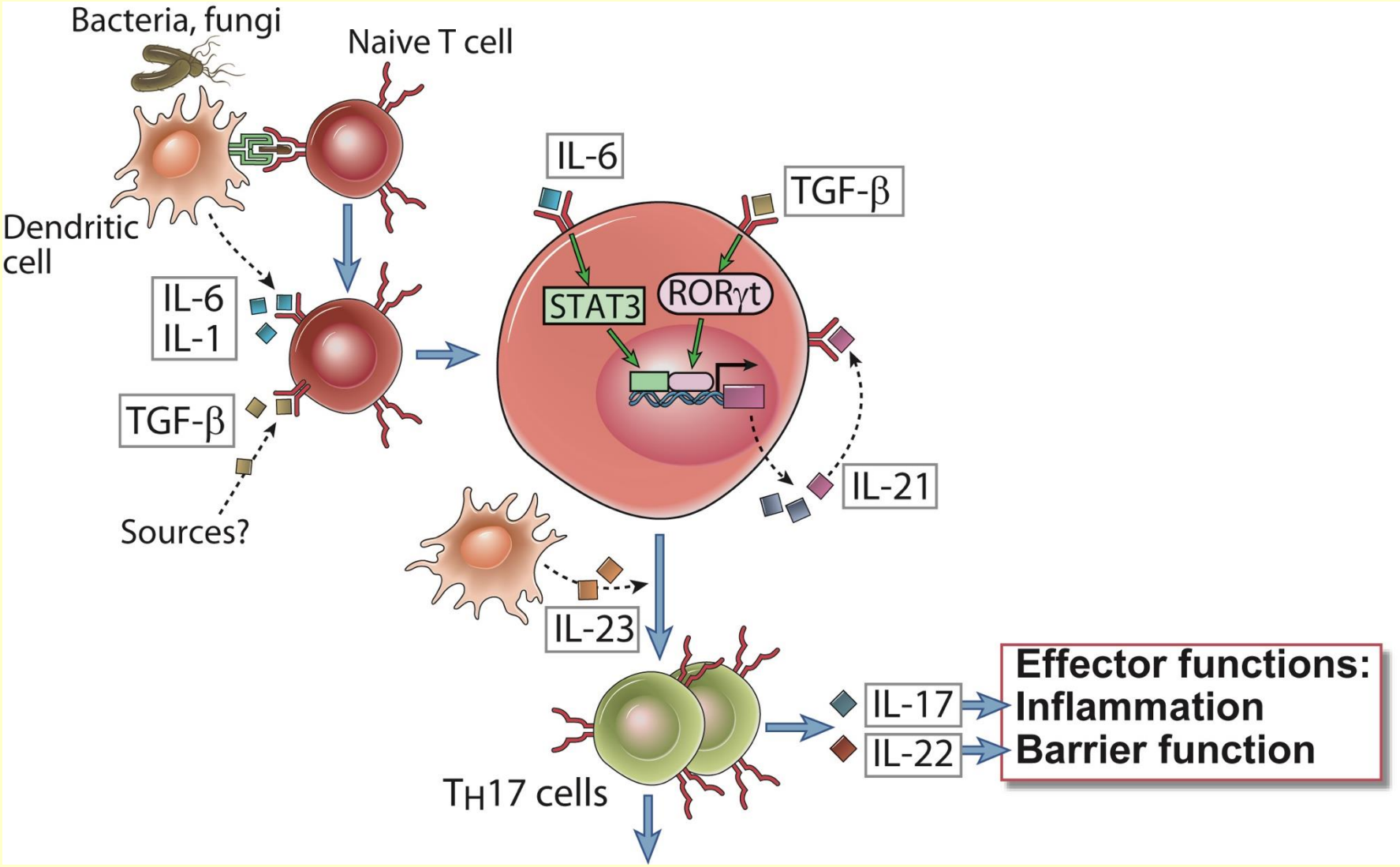
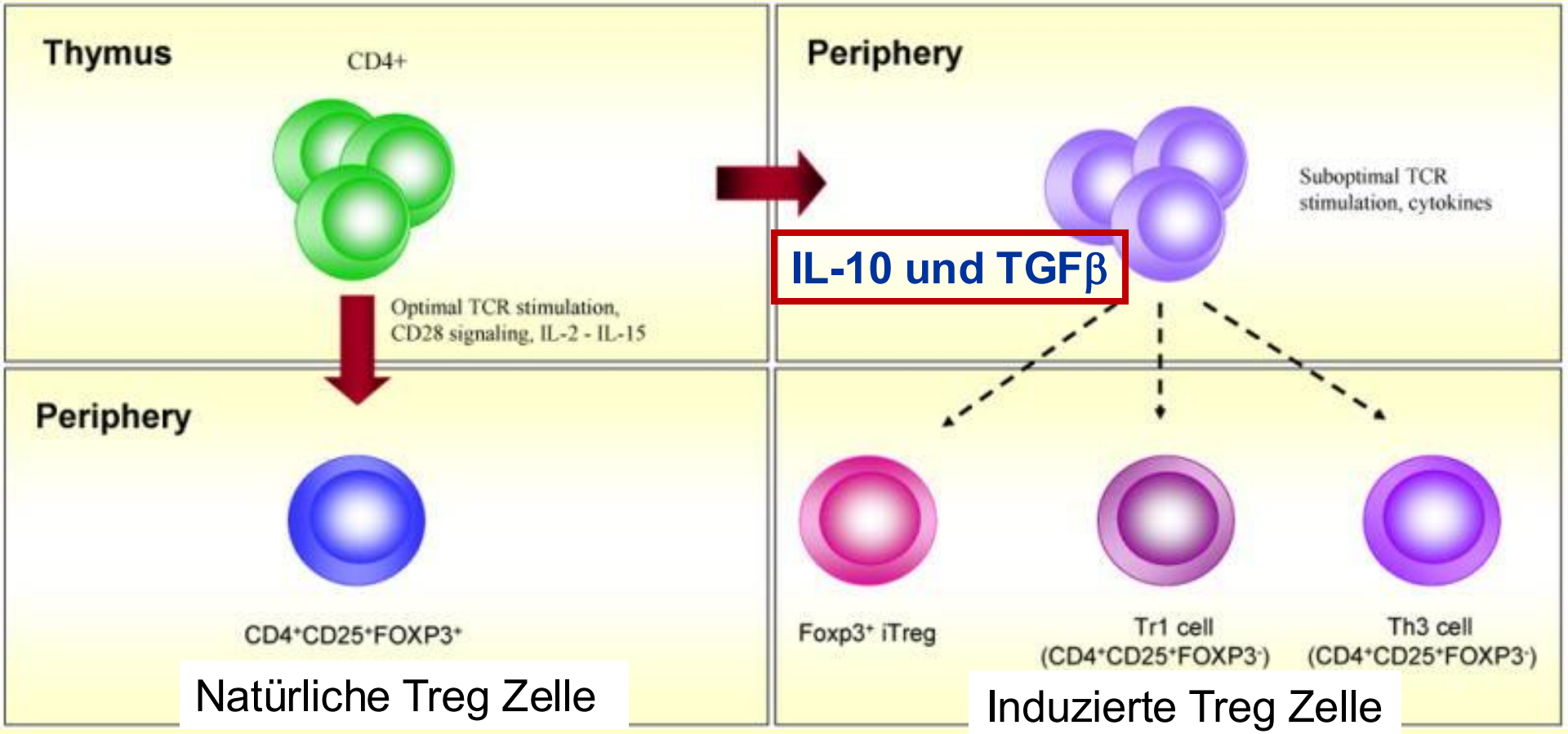


Fig. 9-17

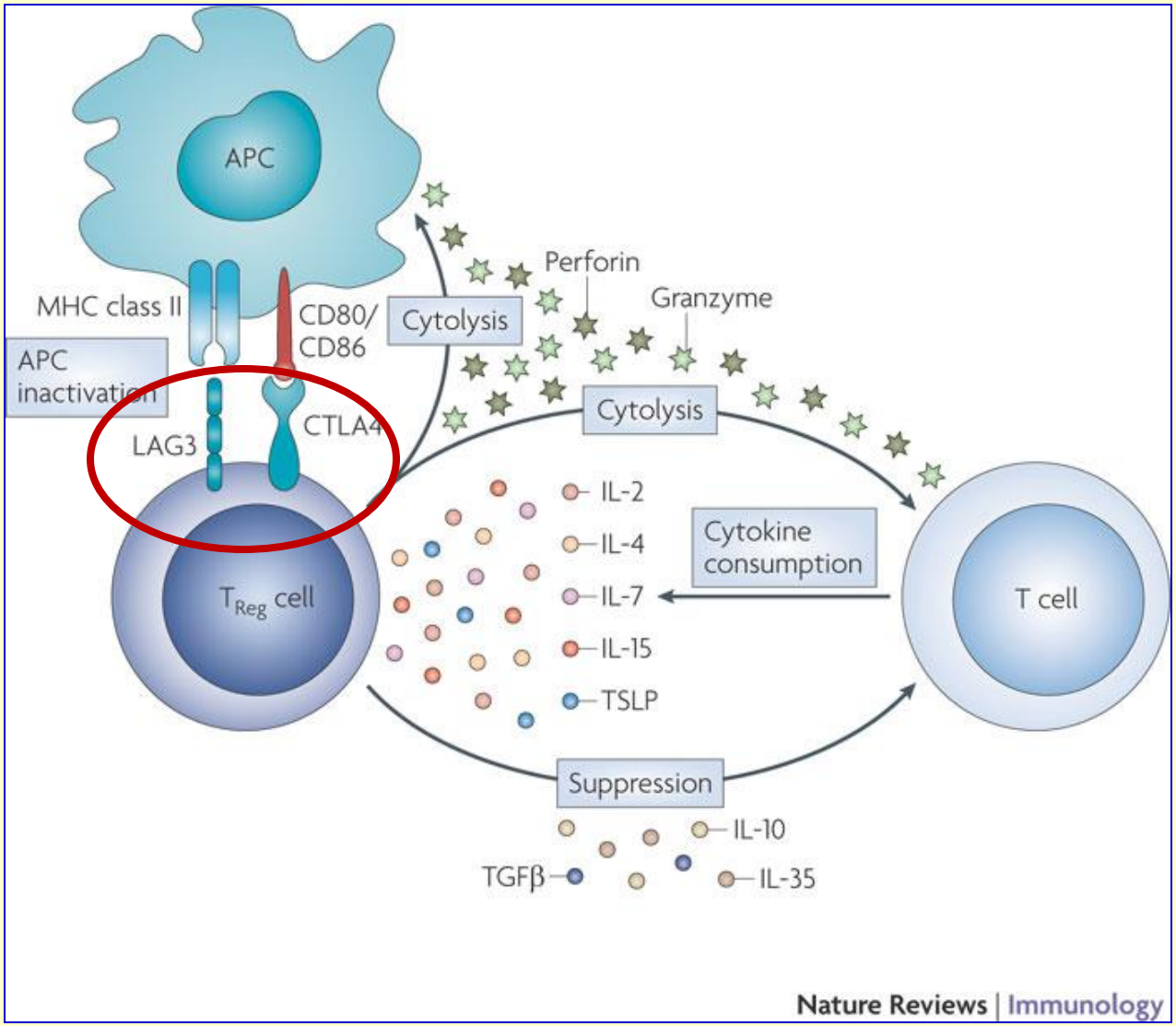
Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

Regulatorisch T-Zell (Treg) Differenzierung



CD4+CD25+FoxP3+

Treg Suppression Mechanismen



Therapeutische Blockierung der Ko-Stimulation

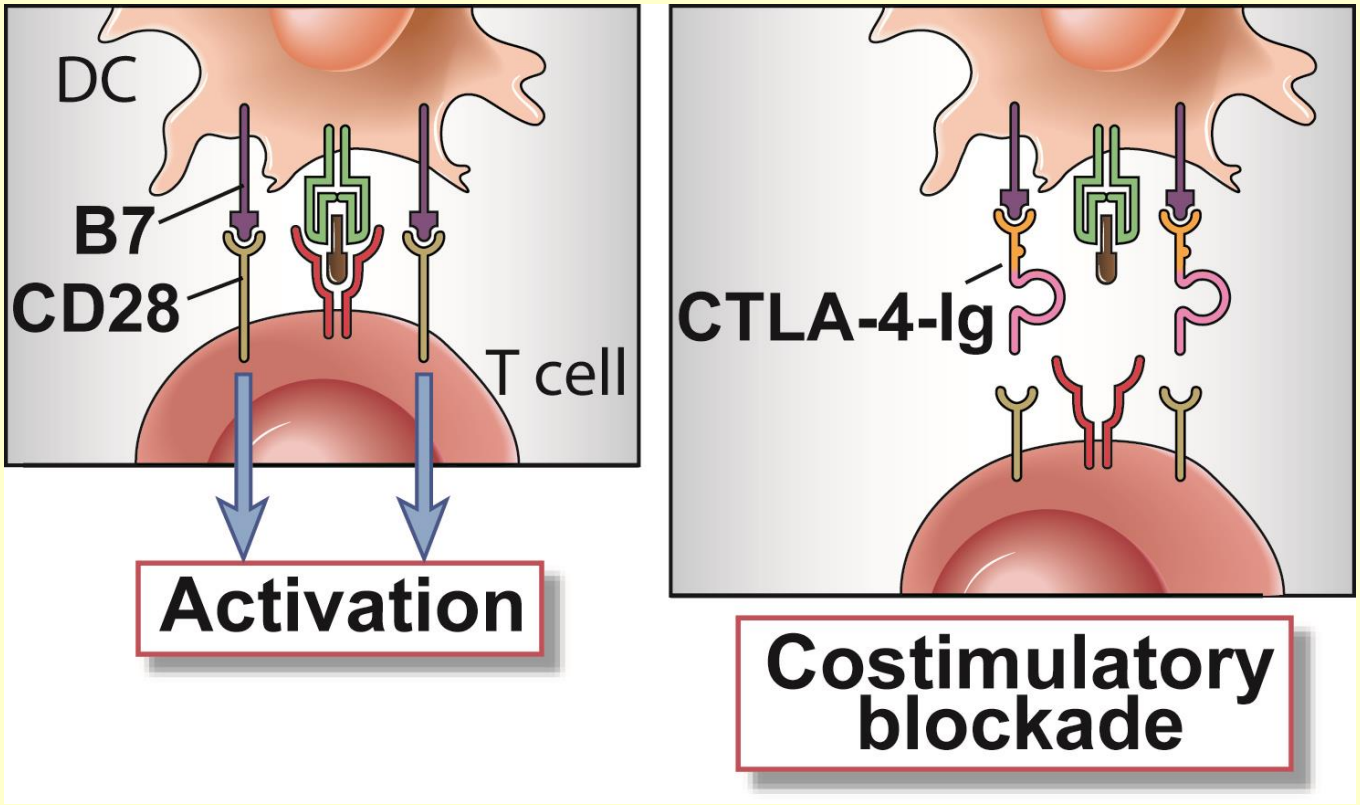


Fig. 9-7

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o