

Grundlagen der Immunologie

11-12. Vorlesung

Erster Schritt der spezifischen Immunantwort:

T-Zell-Aktivierung, Signaltransduktionswege

T-Zell-Polarisierung, Lymphozyten Rezirkulation, Homing

Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung



Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

2.

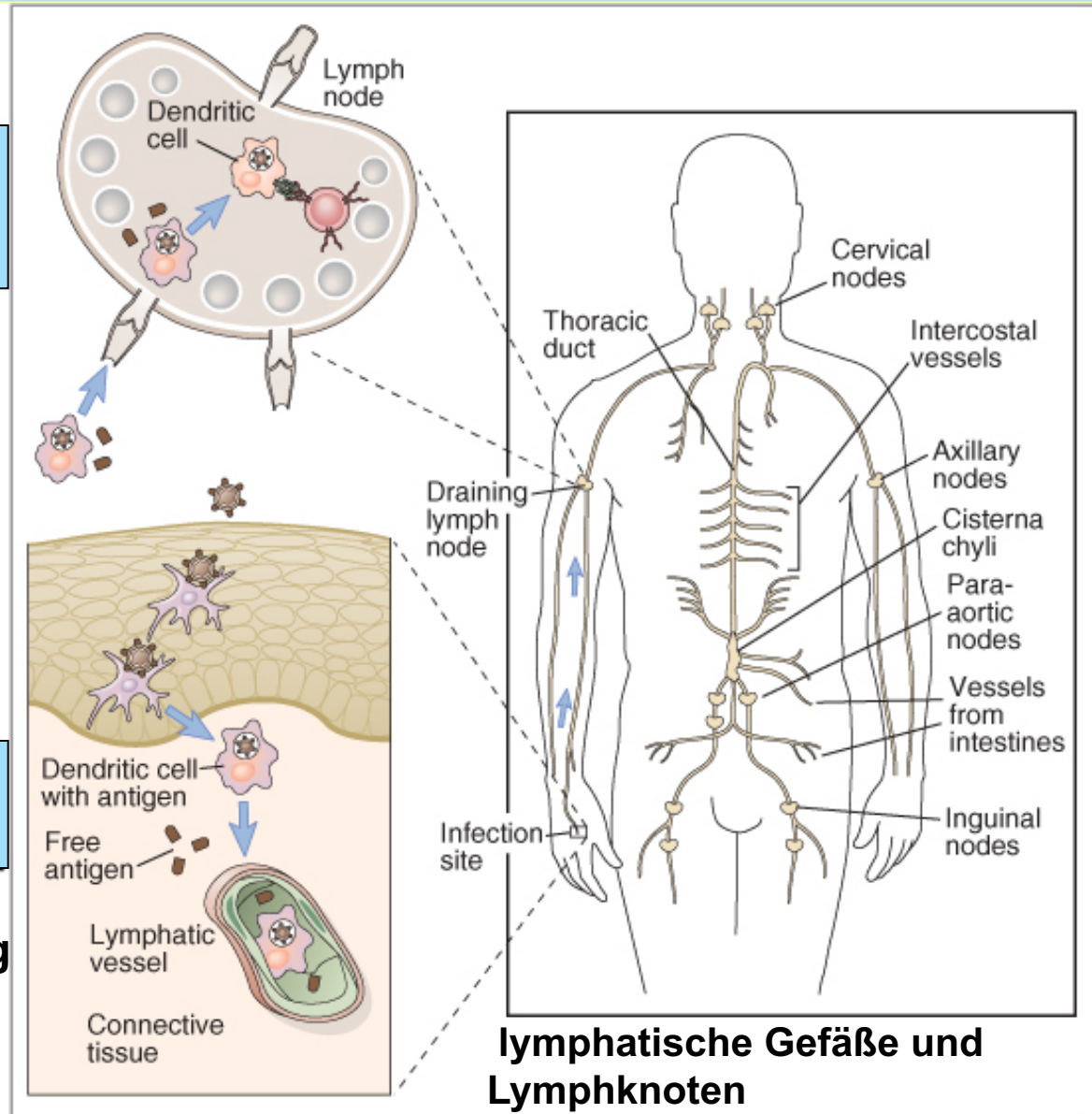
Antigen-
presentation und
T-Zell-
aktivierung



1.

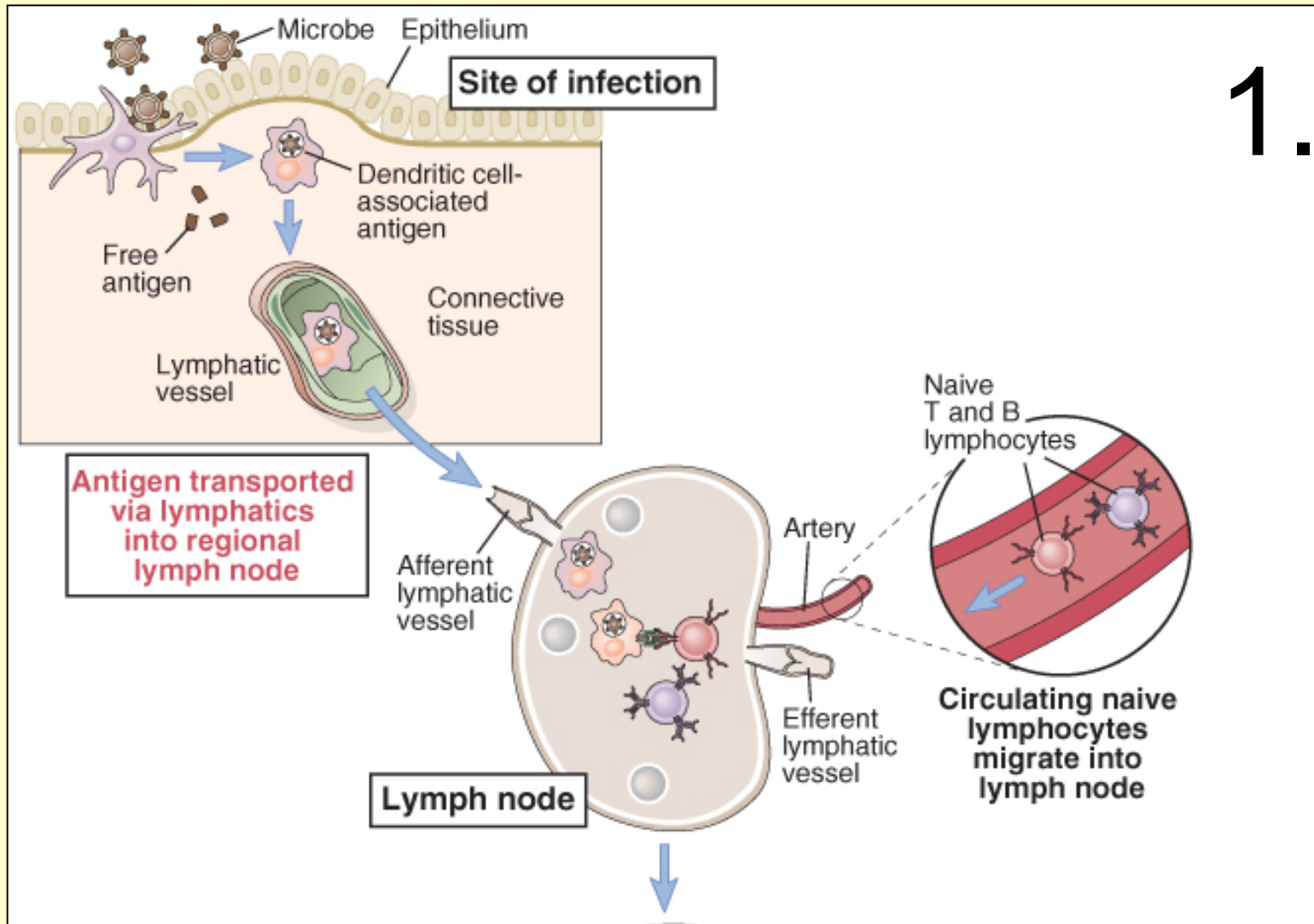
Antigen-
aufnahme und
Transport

Entzündung



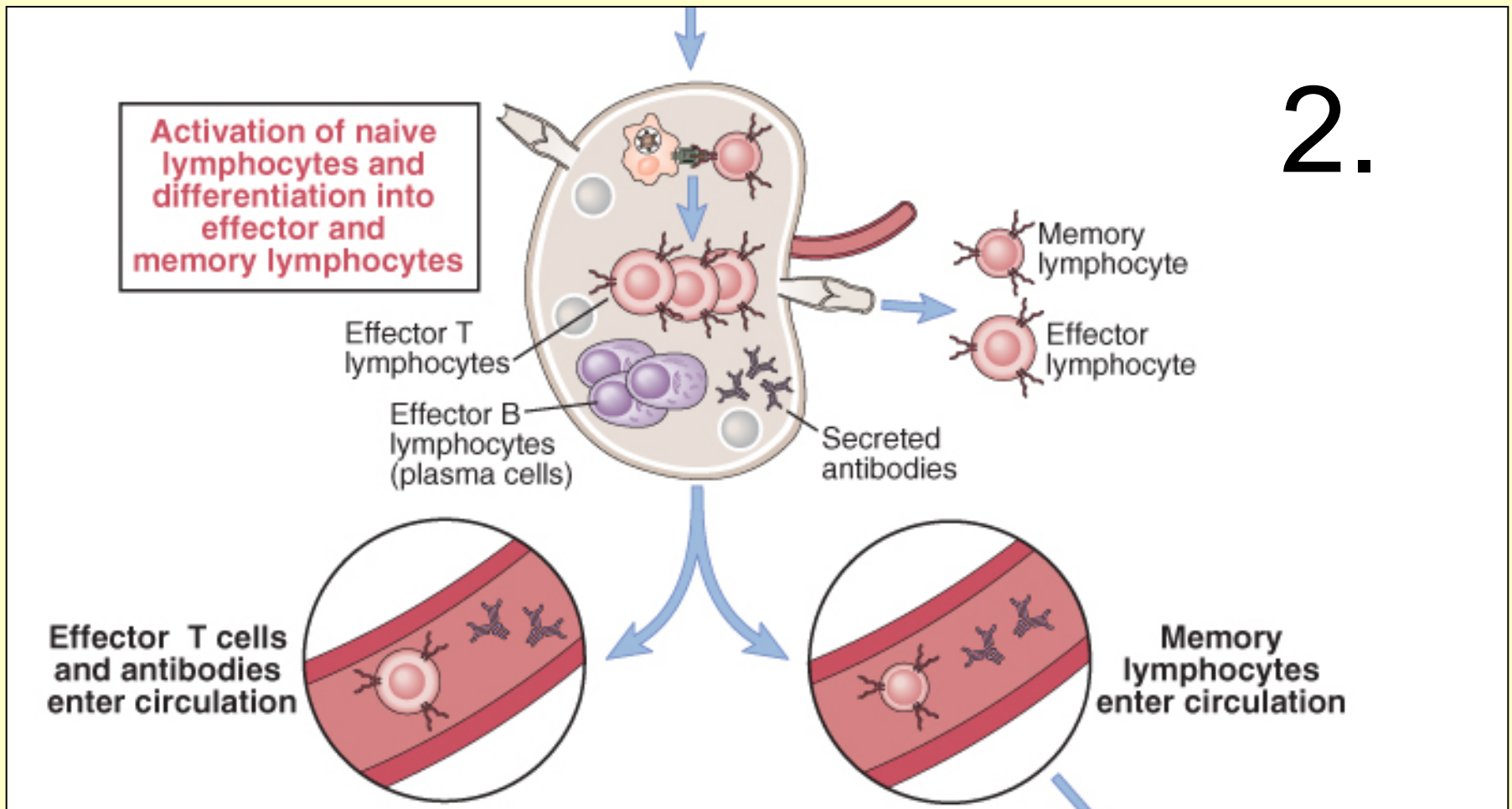
Hauptschritte der Immunantwort

1.

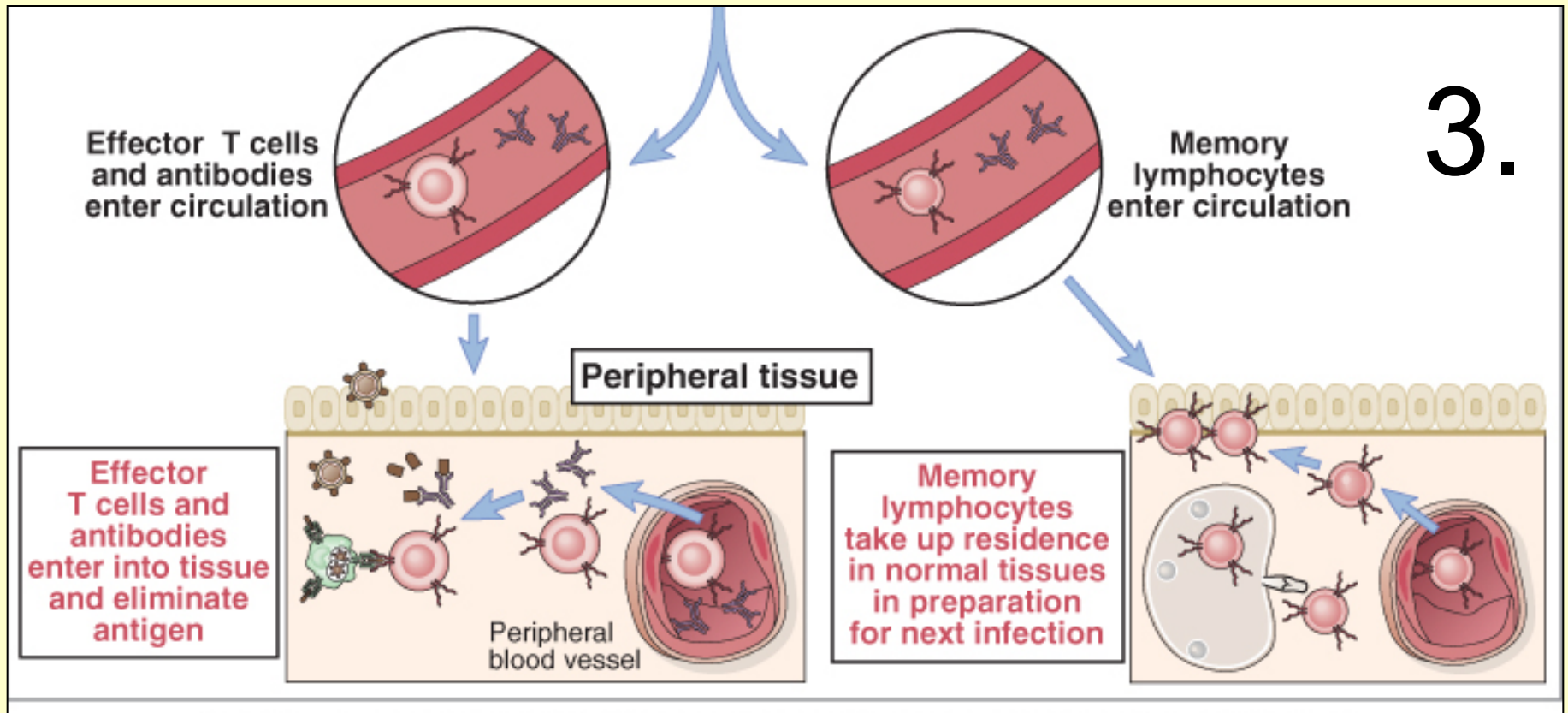


Hauptschritte der Immunantwort

2.

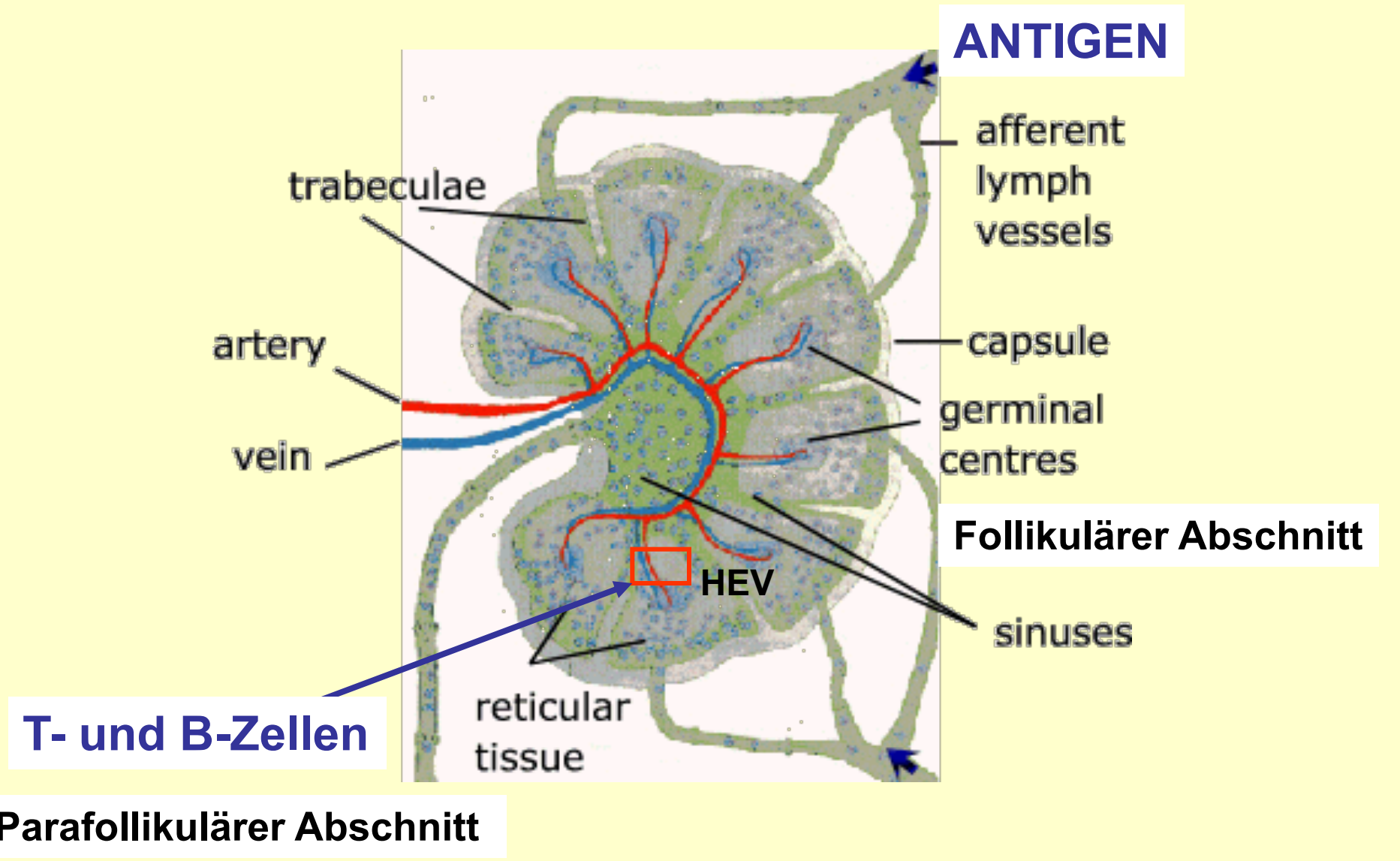


Hauptschritte der Immunantwort



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

**Wie kann das Antigen in die sekundären
lymphatischen Organe gelangen?**



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, O-MALT)

Natives Antigen - gelangt mit Lymphe in die umliegenden Lymphknoten

- mit Blut in die Milz
- Antigenerkennung durch BCR von B-Zellen

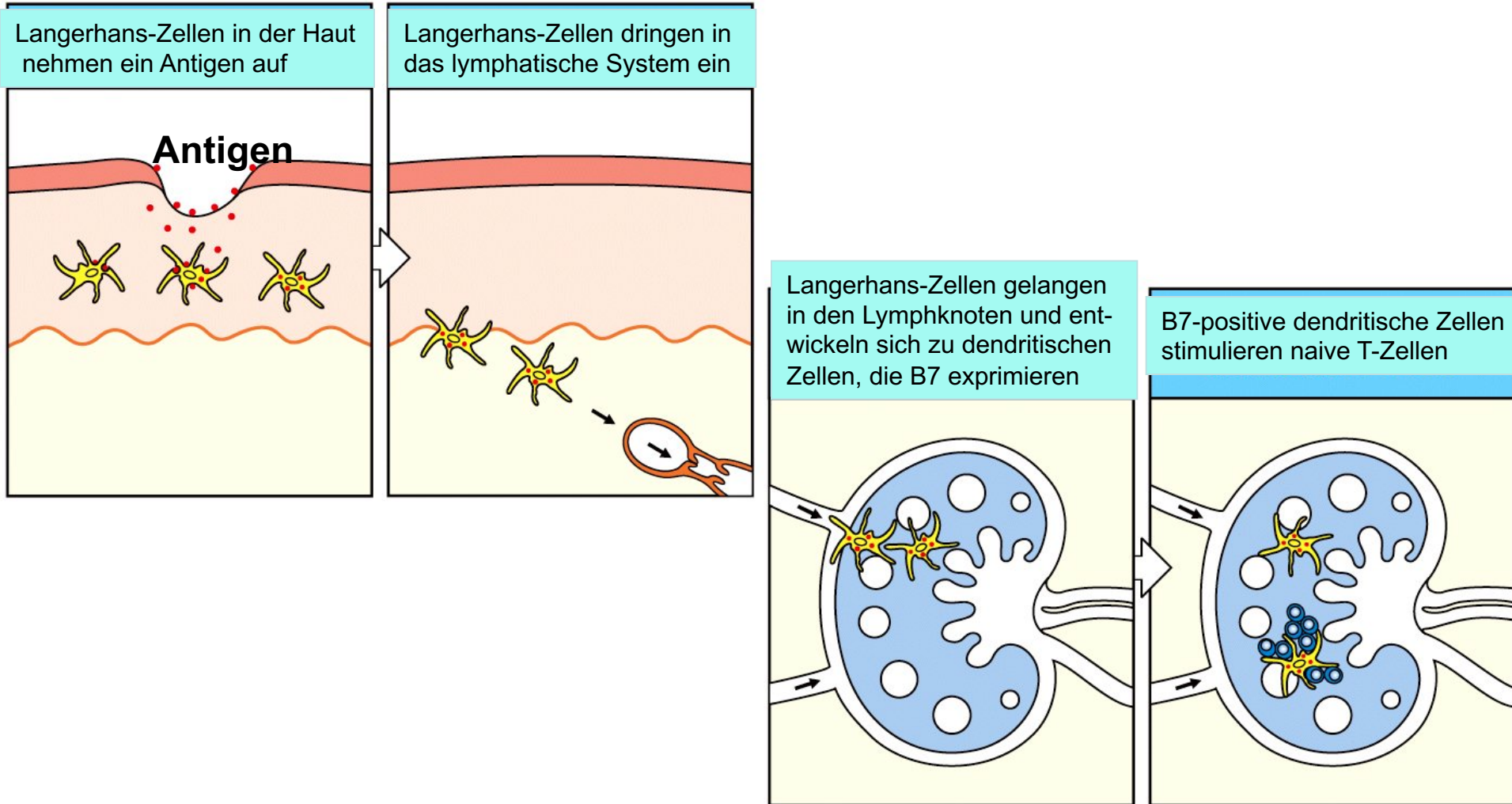
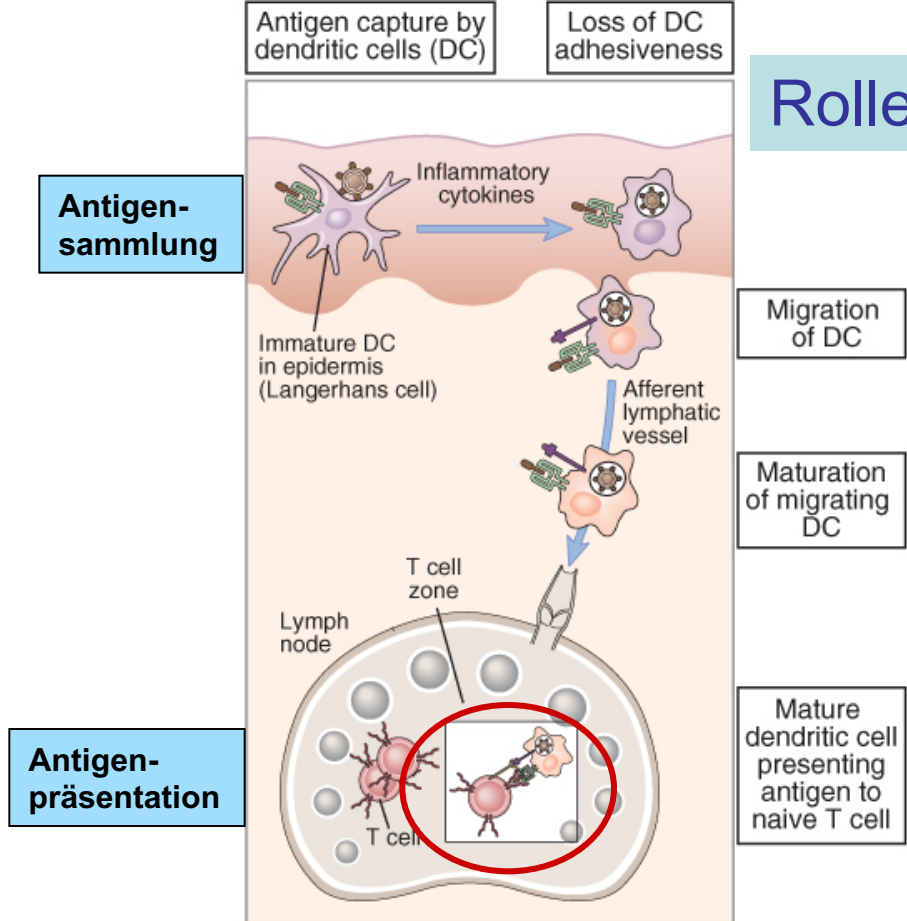


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rolle der dendritischen Zellen



Reifung:

MHC-II
B7
ICAM
IL-12



FcR
MannoseR
TLR



Antigenpräsentierung (APC)

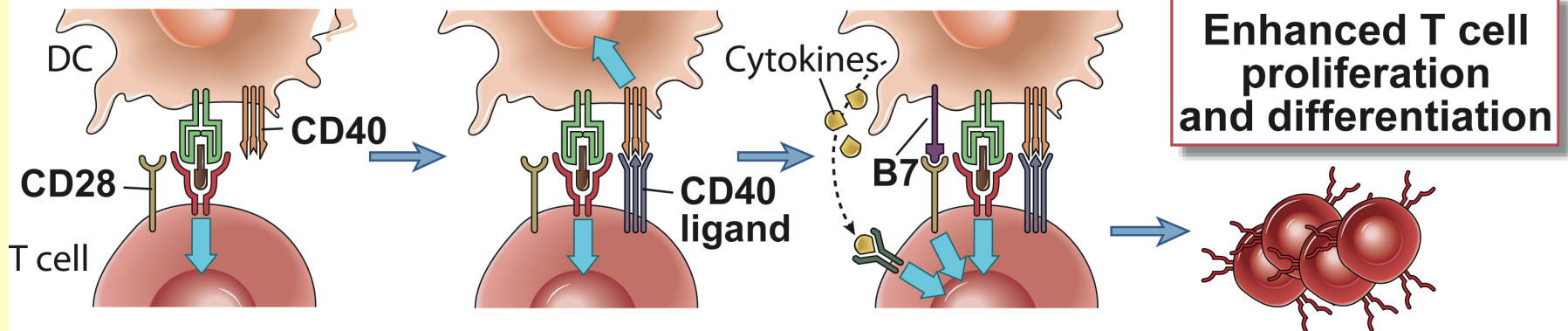
	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	- or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life on surface	~10 hr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

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

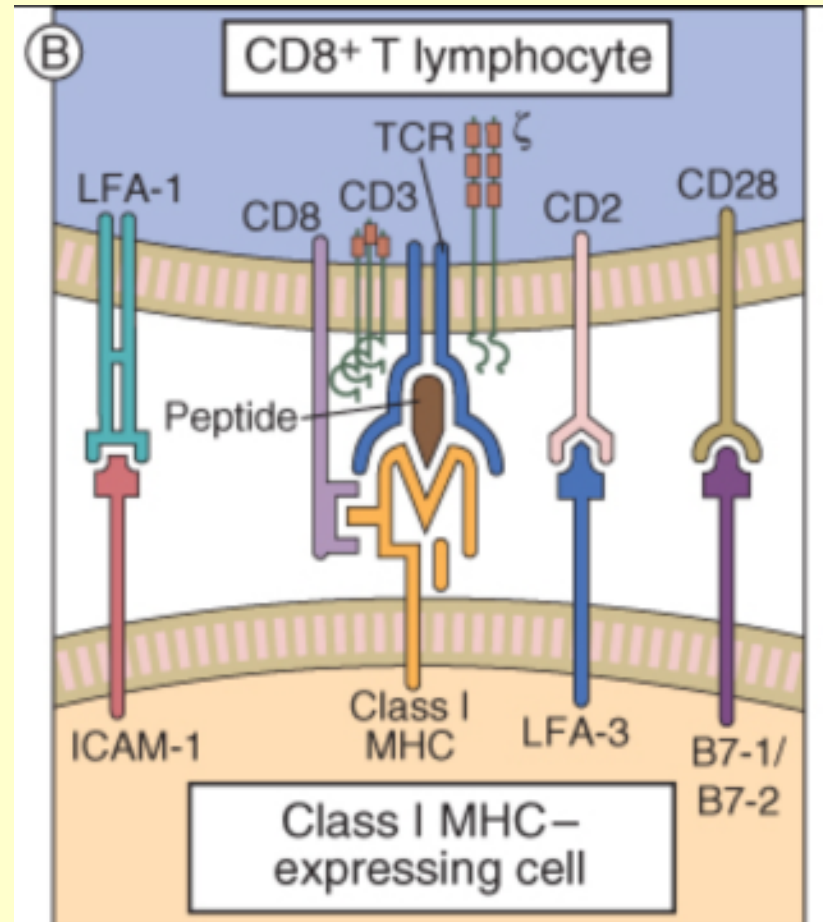
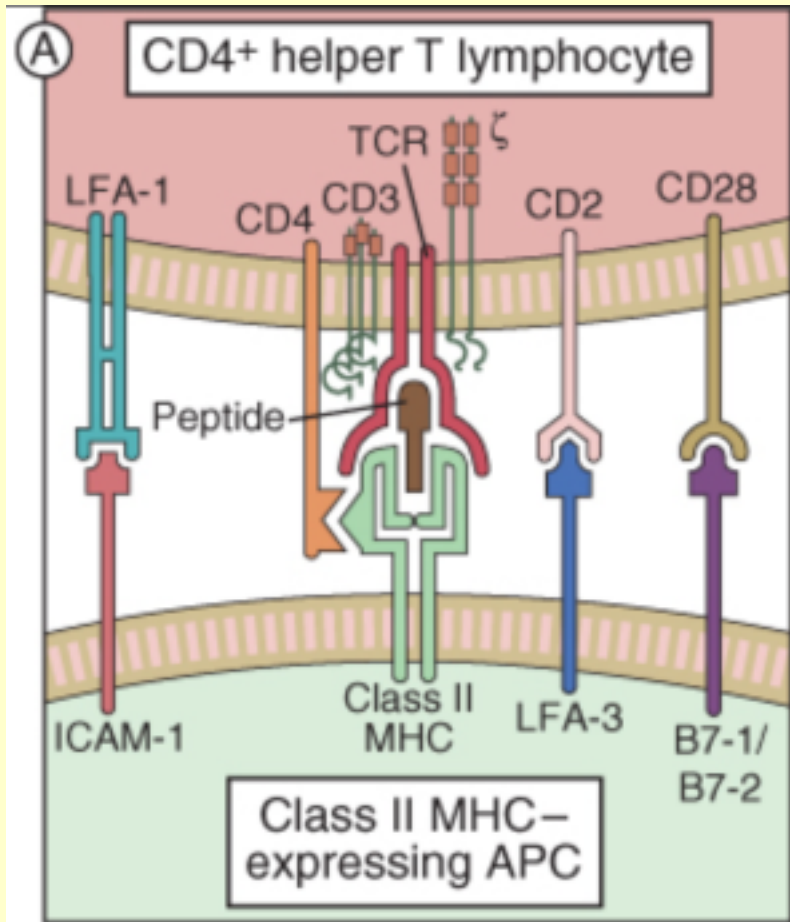
T cells recognize antigen (with or without B7 costimulators), causing expression of CD40L on T cells

CD40L binds to CD40 on DC; leads to DC expression of B7; secretion of cytokines

Activated DCs stimulate T cell proliferation and differentiation



Akzessorische Korezeptoren bilden die immunologische Synapse



Die Immunologische Synapse

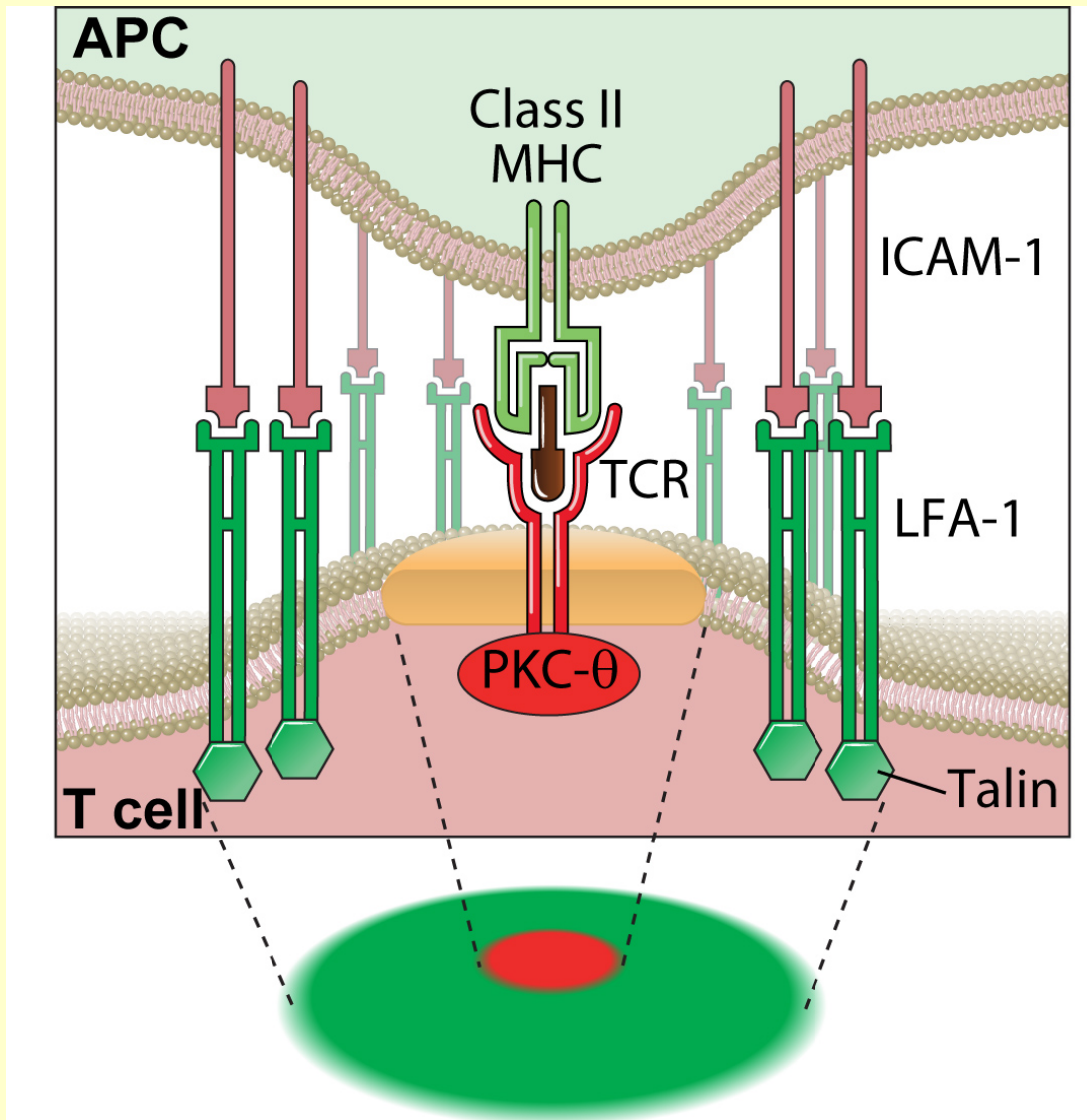
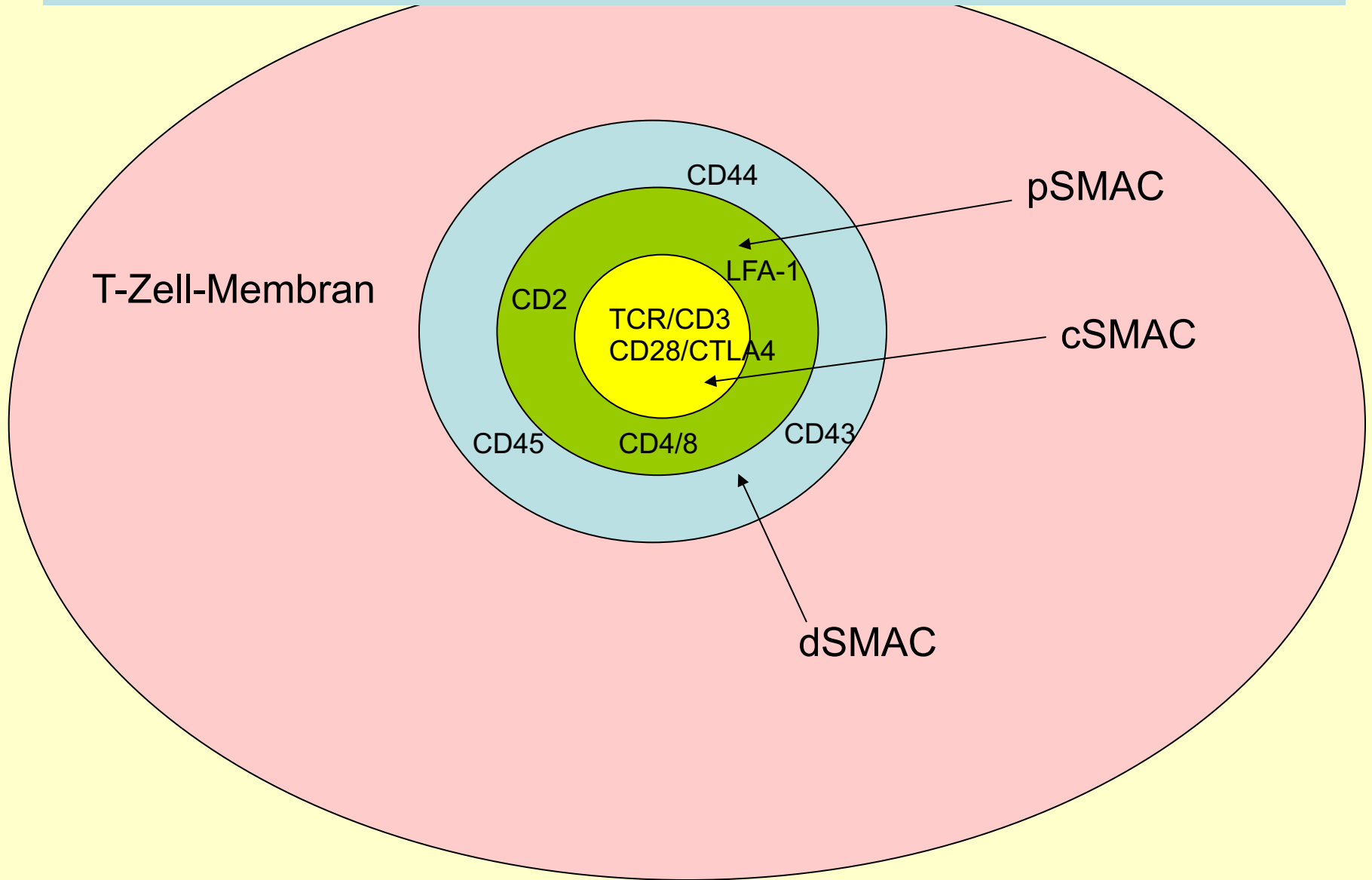


Fig. 7-13B

SMAC: Central Supramolecular Activation Complex



Für die T-Zell-Aktivierung werden zwei Signale gebraucht:

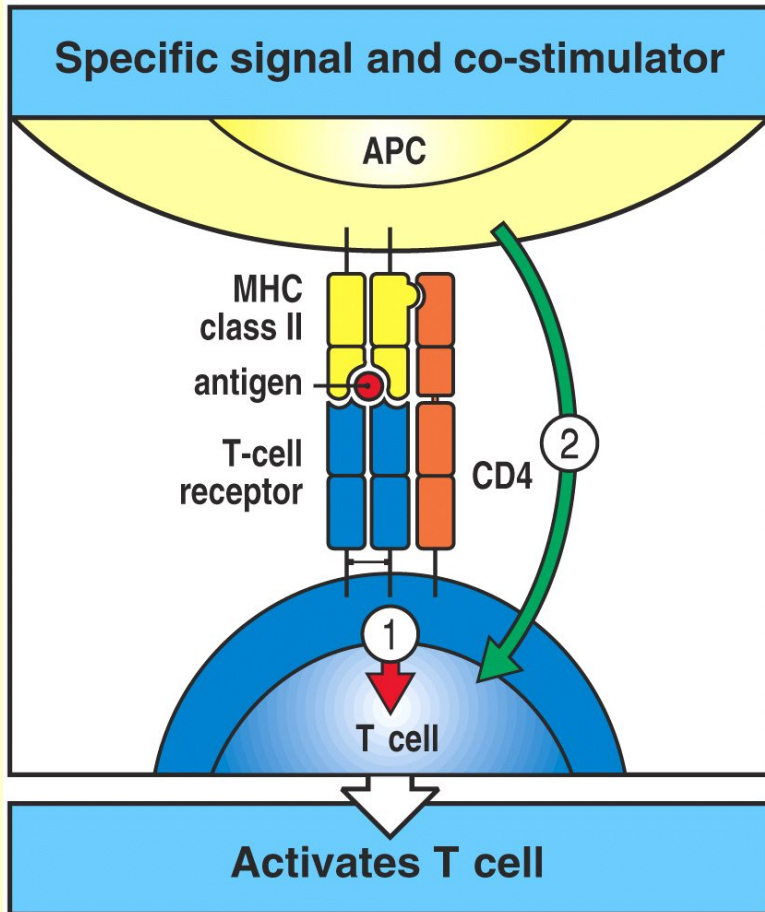


Figure 8-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

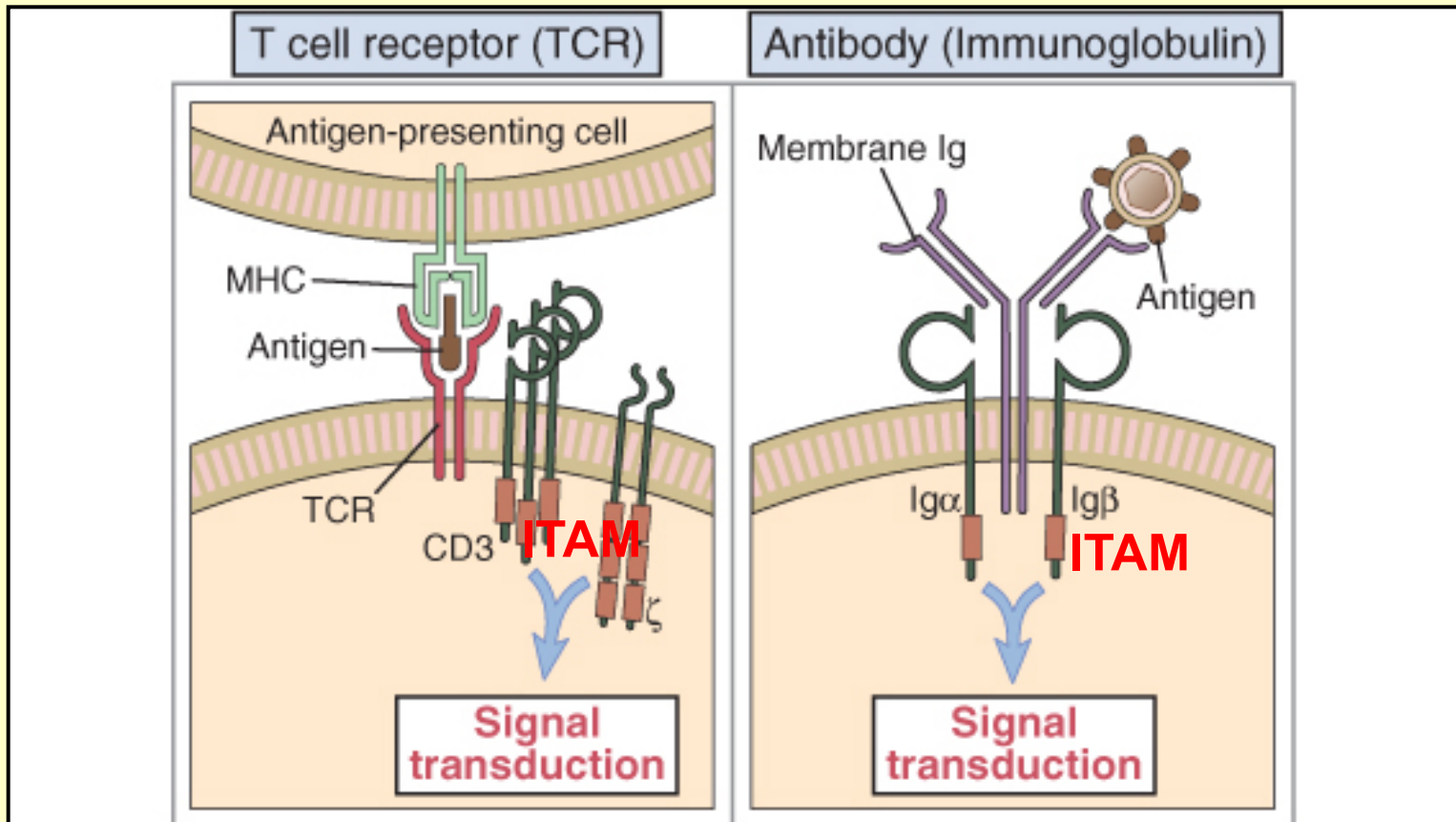
1. **Signal:** vom TcR-CD3-Komplex
Antigen-spezifisch
2. **Signal:** **Ko-Stimulierungs**signal
durch CD28 - B7-Wechselwirkung

nicht Antigen-spezifisch

T-Zell-Aktivierung
und Proliferation

Effektor- und
Gedächtnis-T-Zellen

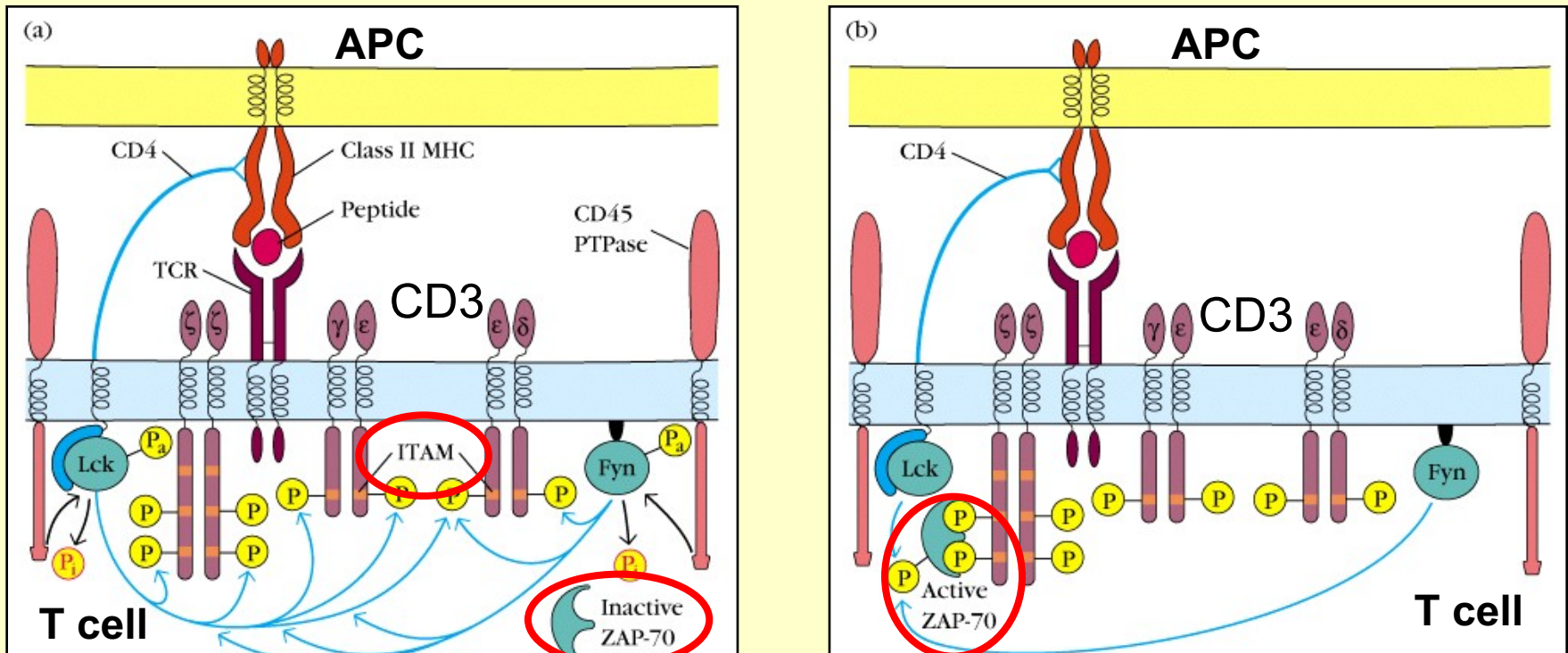
Die Antigen-Erkennung und Signaltransduktion werden durch verschiedene Polypeptidketten koordiniert (zusätzliche Moleküle)



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

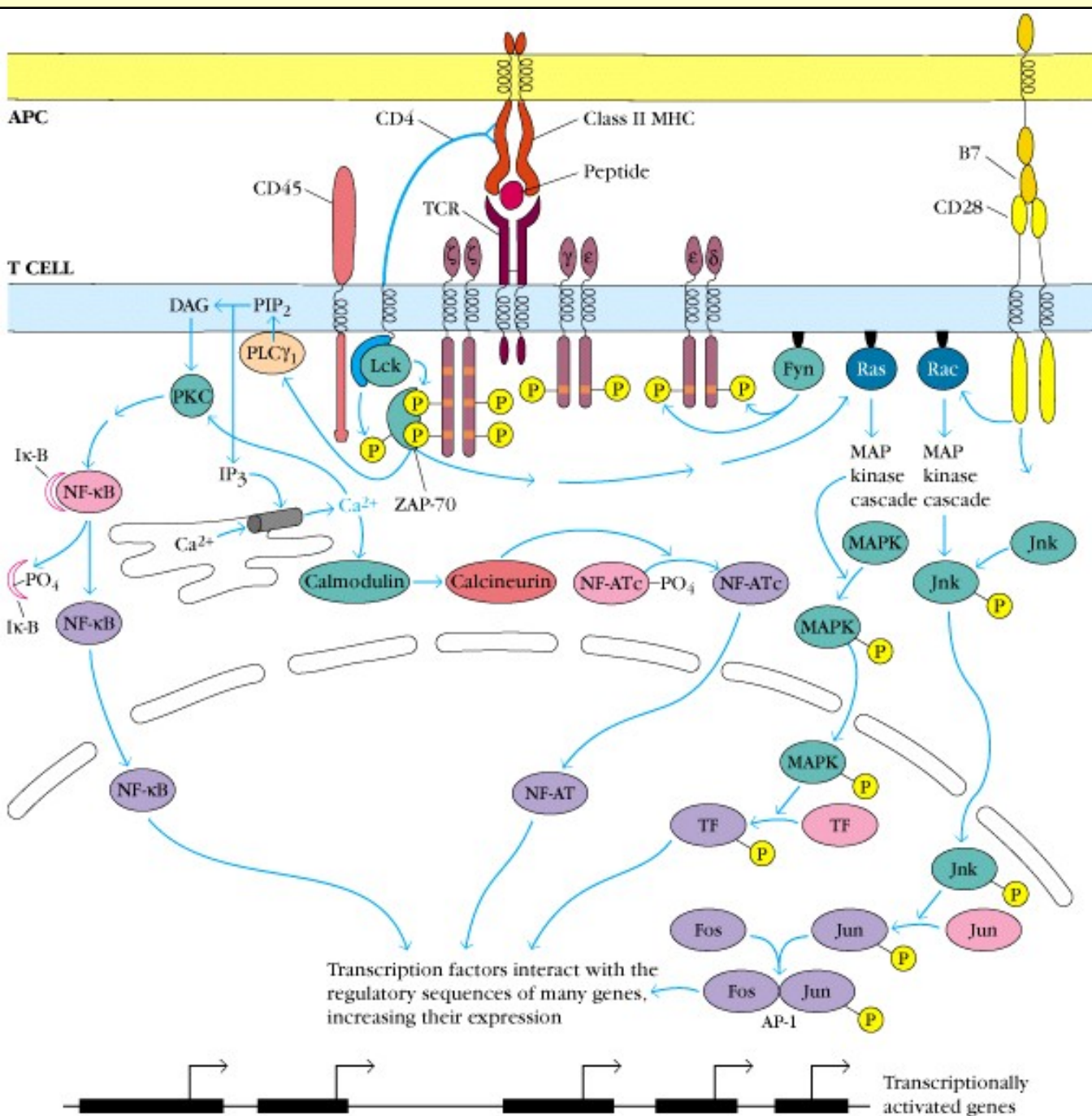
ITAM: Immunorezeptor Tyrosin reich Aktivierung Motiven

Beginn der Signaltransduktion im T-Zelle

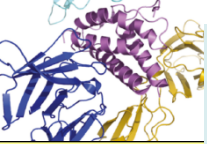


ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activating motif

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 (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



Mechanismus der T-Zell Stimulation mit CD28

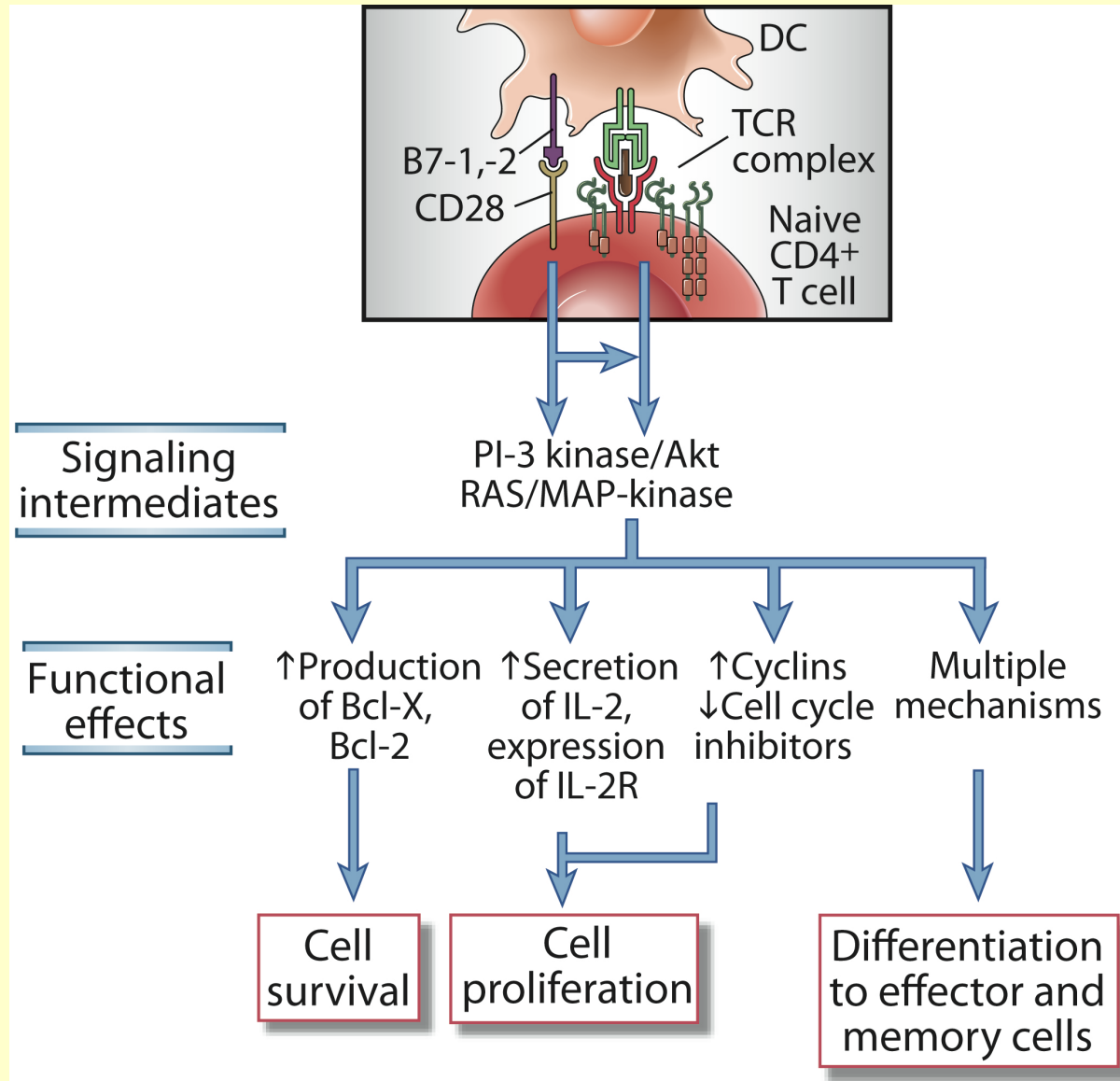
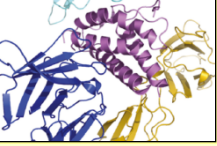


Fig. 9-4

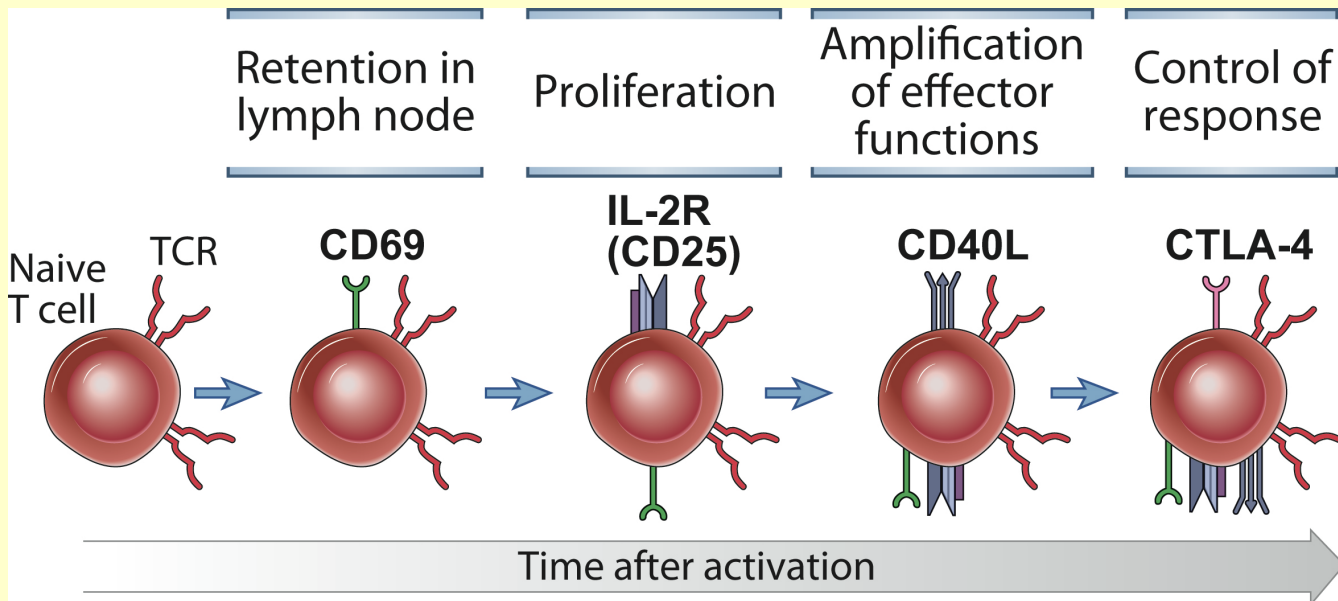
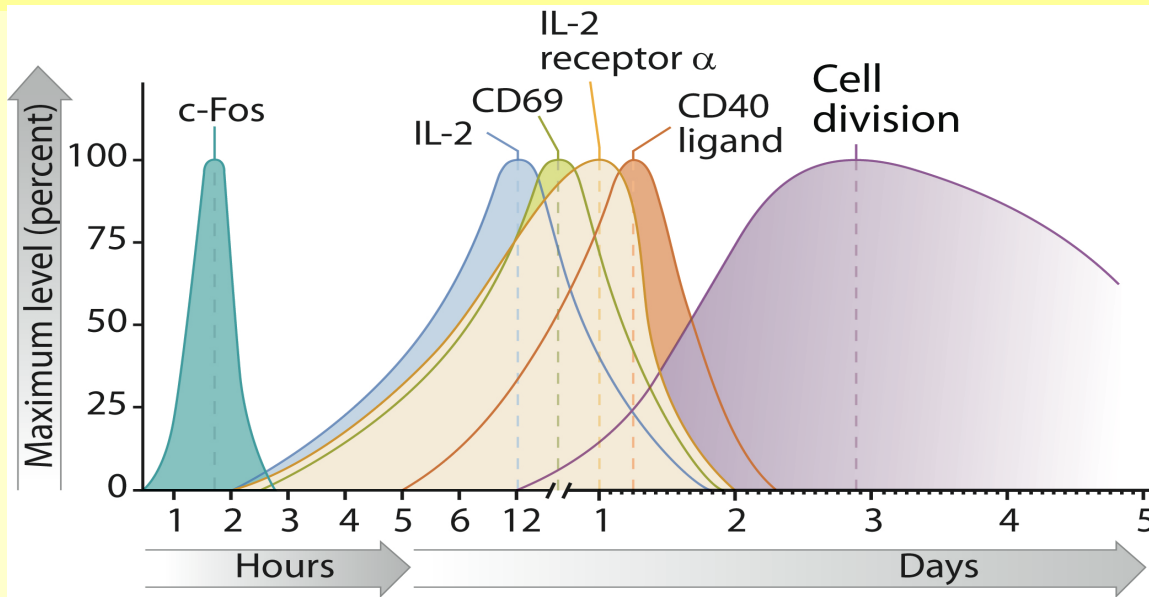
Zeitlicher Verlauf von Genexpression der aktivierten Th-Zellen

FOLLOWING INTERACTION WITH ANTIGEN

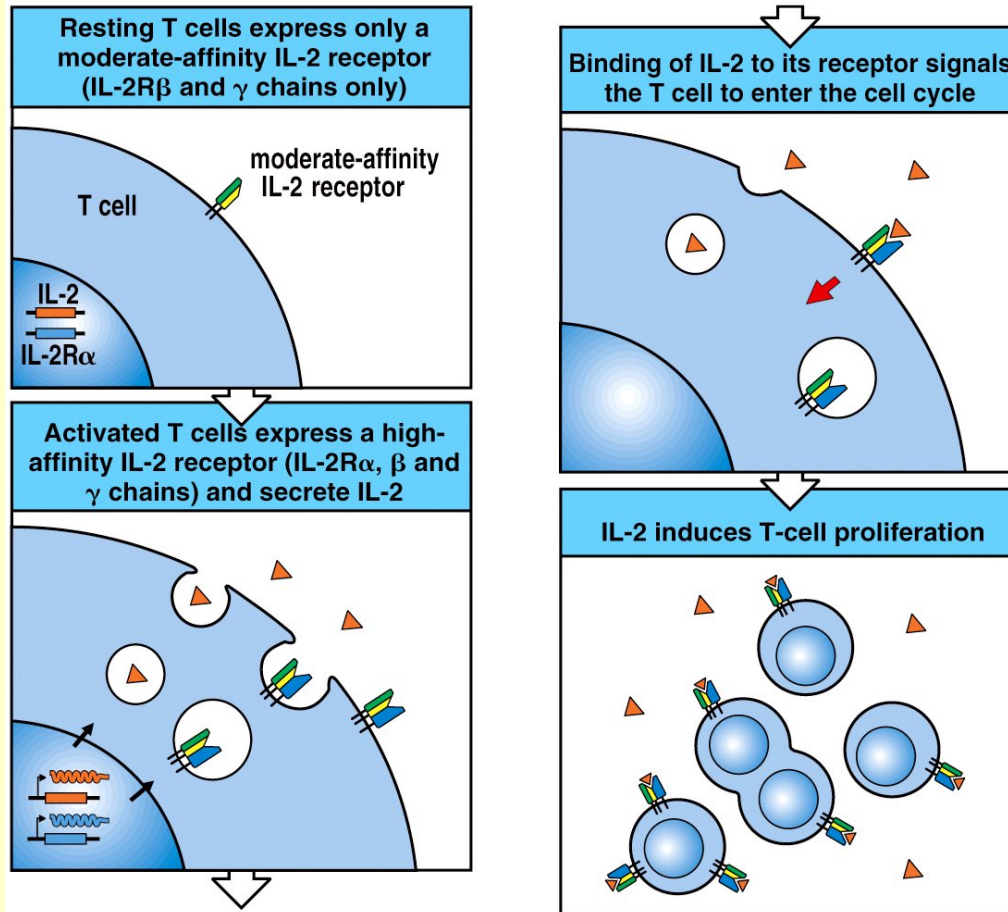
Gene product	Function	Time mRNA expression begins	Location	Ratio of activated to nonactivated cells
Sofortige				
c-Fos	Protooncogene; nuclear-binding protein	15 min	Nucleus	> 100
c-Jun	Cellular oncogene; transcription factor	15–20 min	Nucleus	?
NF-AT	Transcription factor	20 min	Nucleus	50
c-Myc	Cellular 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, ?, ?, ?



Exprimierung Moleküle nach T-Zellaktivierung



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

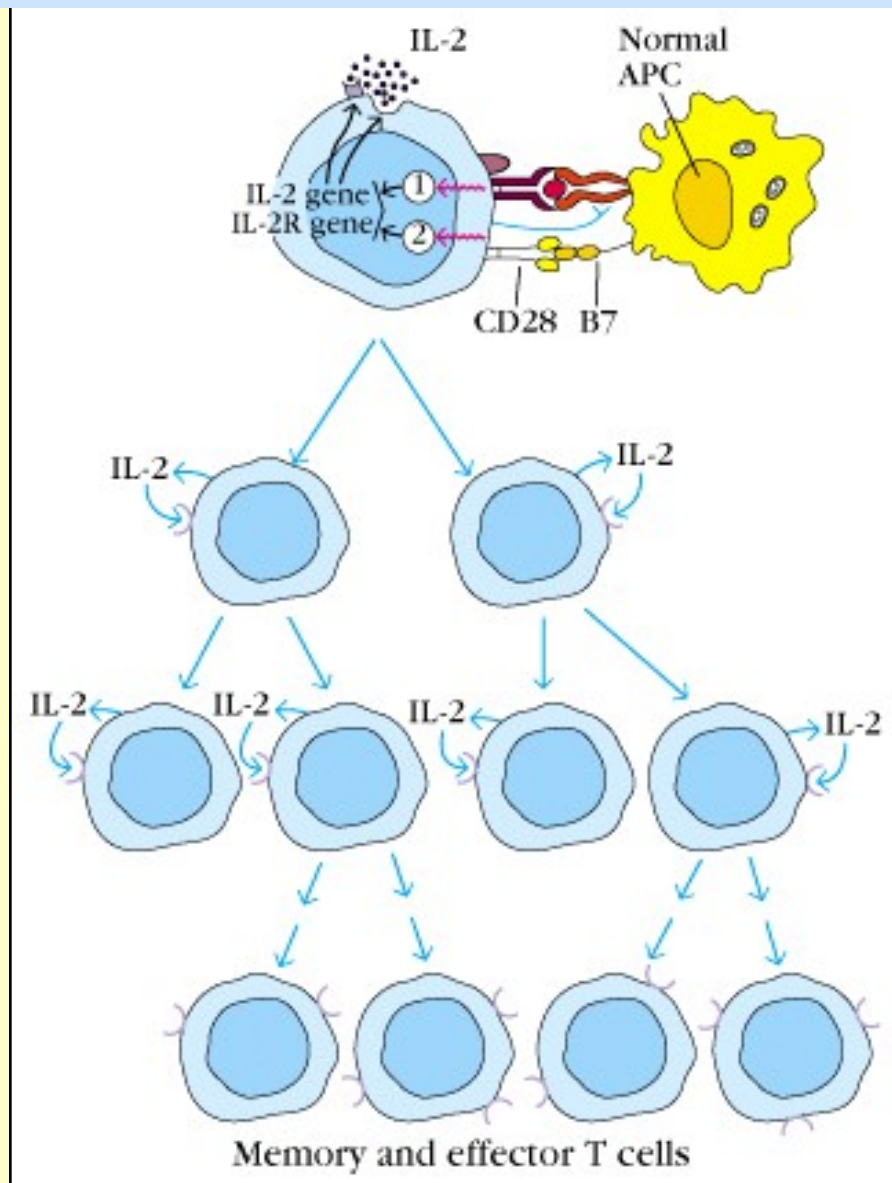


	Intermediate affinity IL-2R	High affinity IL-2R	Low affinity IL-2R
Subunit composition:	IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α
Affinity constant (K_d):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
Dissociation constant (K_d):	$10^{-9} M$	$10^{-11} M$	$10^{-8} M$
Cells expressed by:	NK-Zelle, ruhende T-Zelle	aktivierte T-Zelle und B-Zelle	

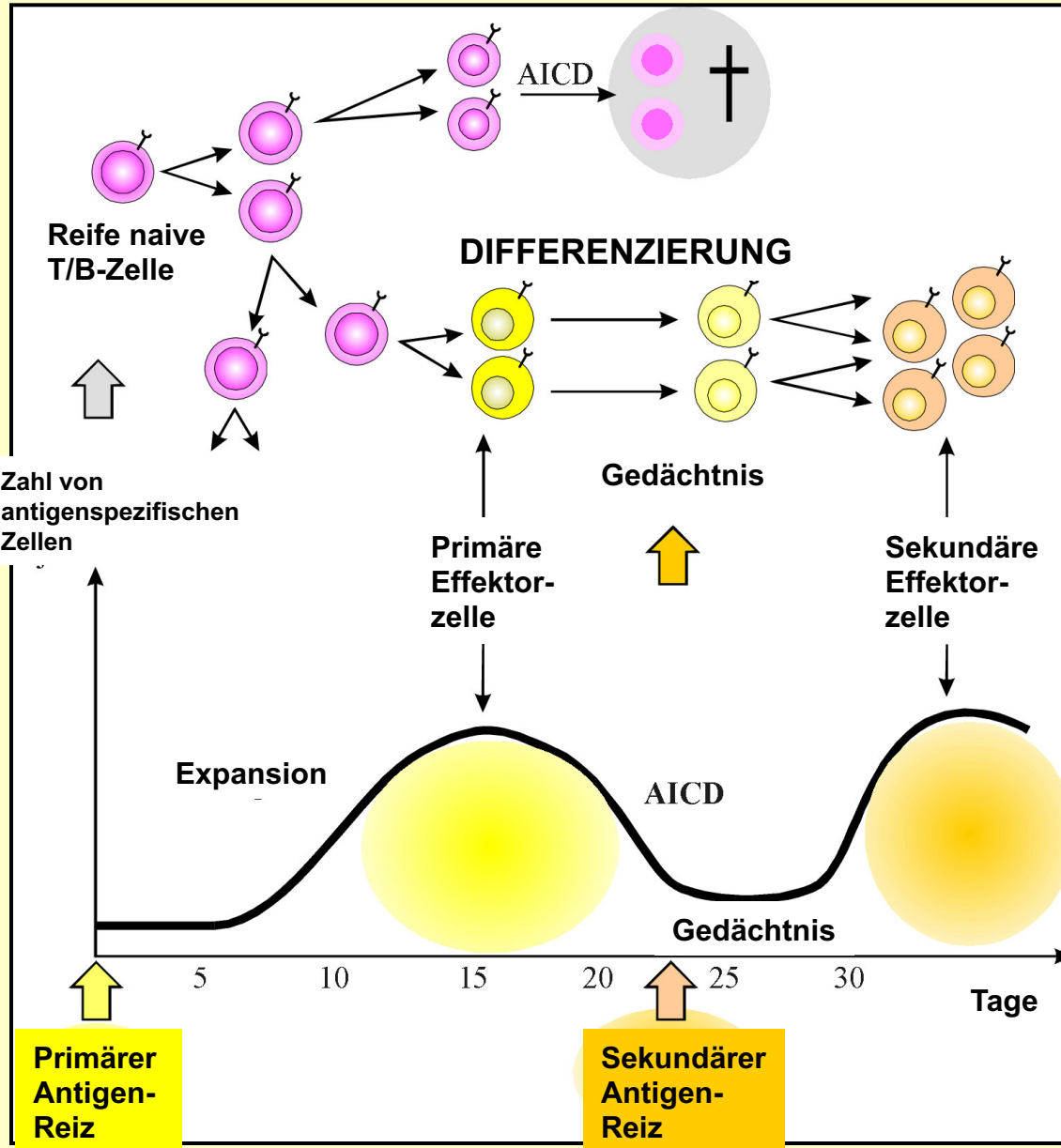
Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IL-2: autokriner Wachstumsfaktor für aktivierte Lymphozyten

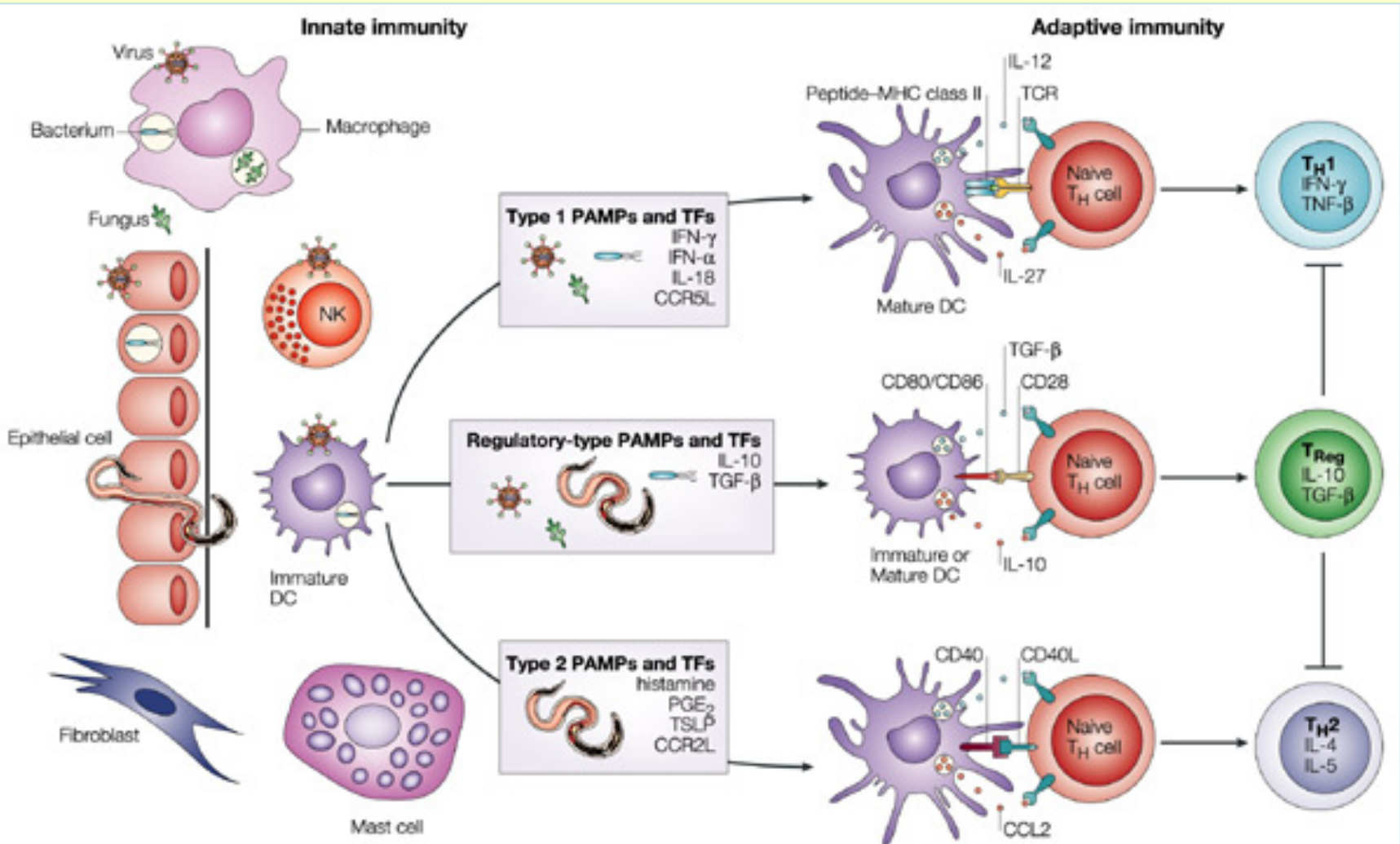
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)



Antigen-induzierte klonale Proliferation

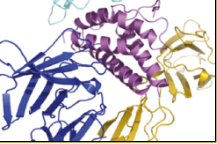


Dendritische Zellen polarisieren das Immunantwort



PAMP: Pathogen assoziierte molekulare Mustern

TF: tissue Faktor (cytokine)



T-Zell-Polarisierung

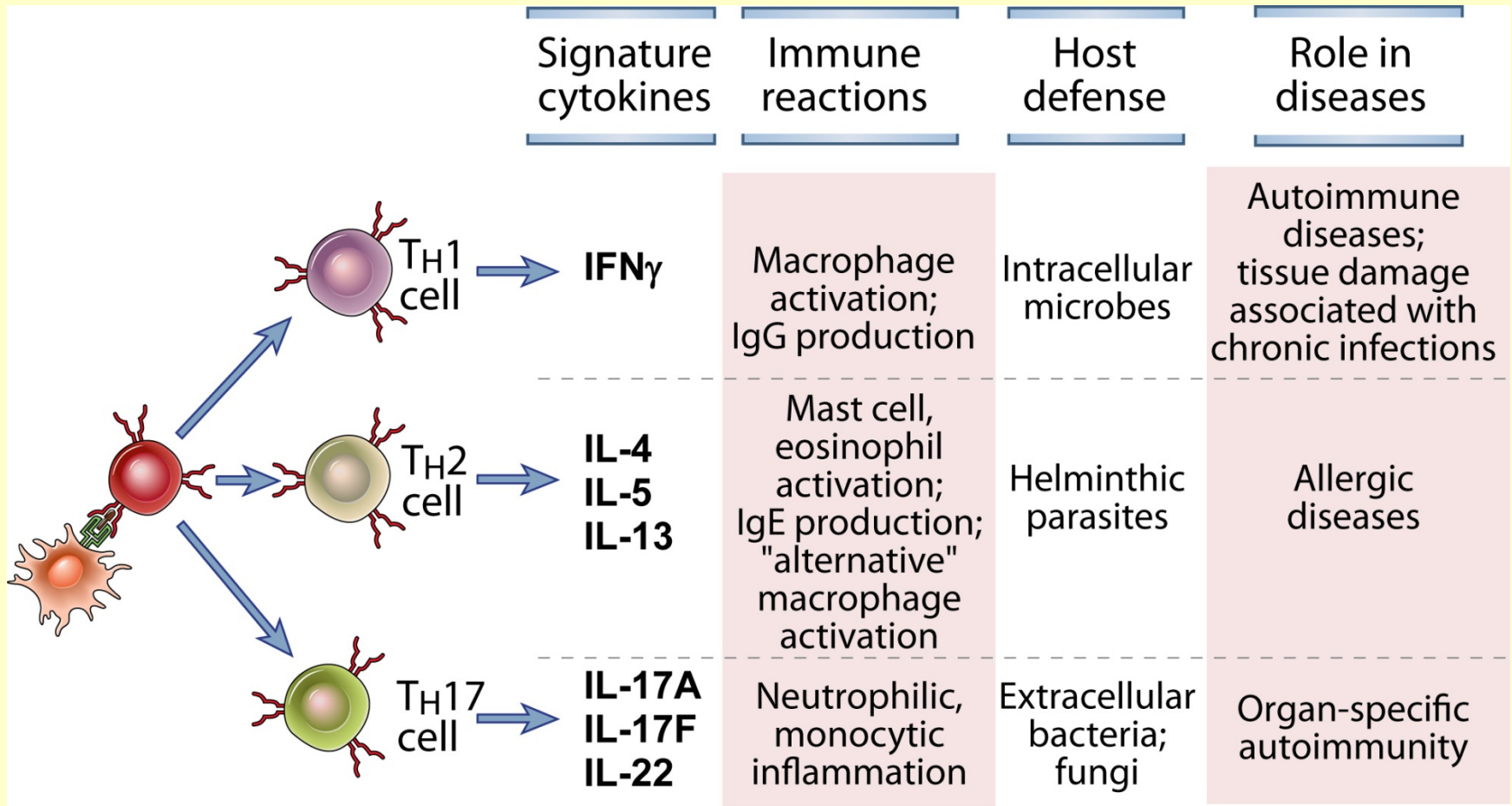
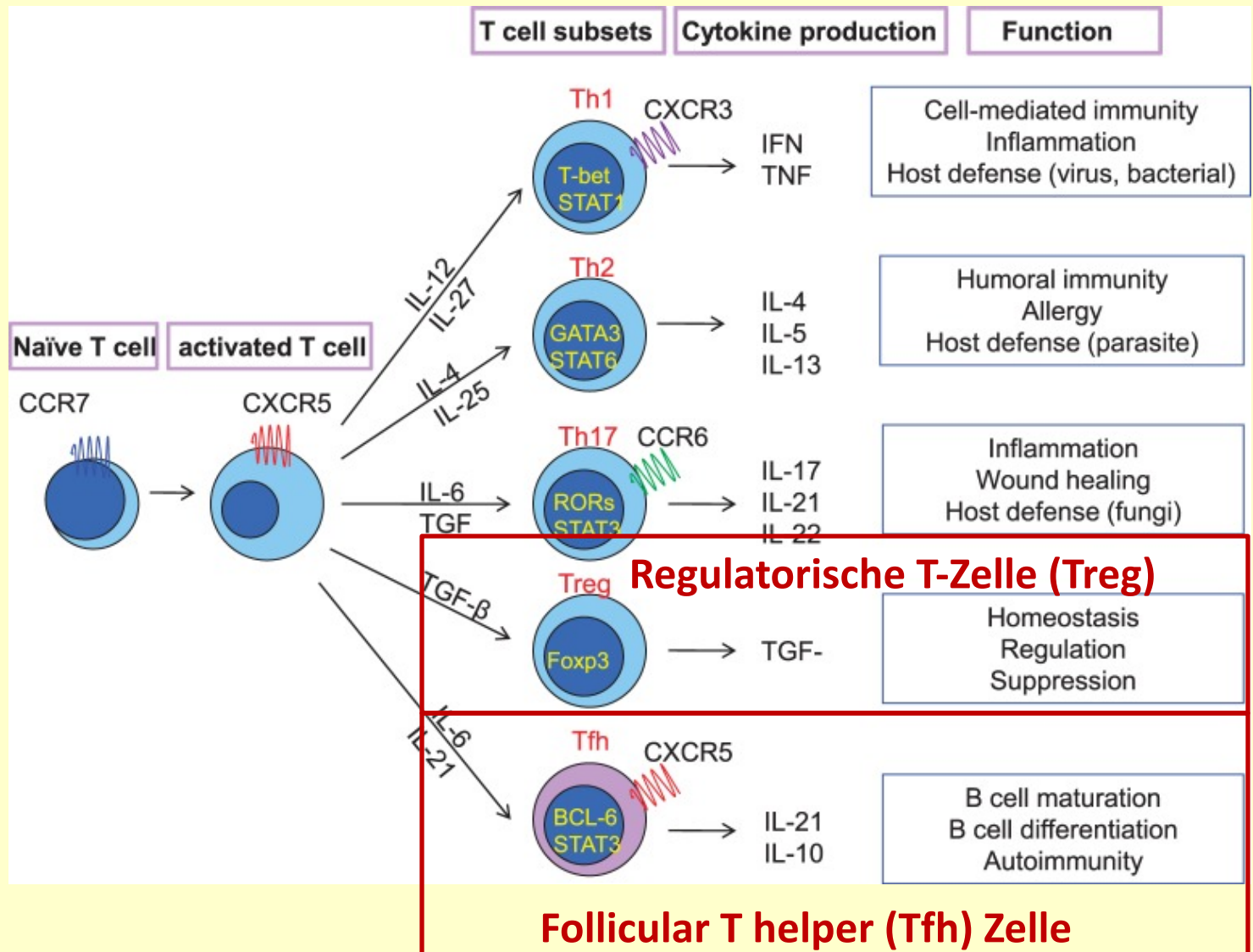
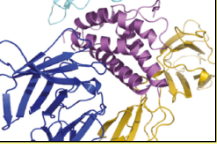


Fig. 9-13

T-Zell-Polarisierung





T_H1-Zelle Differenzierung

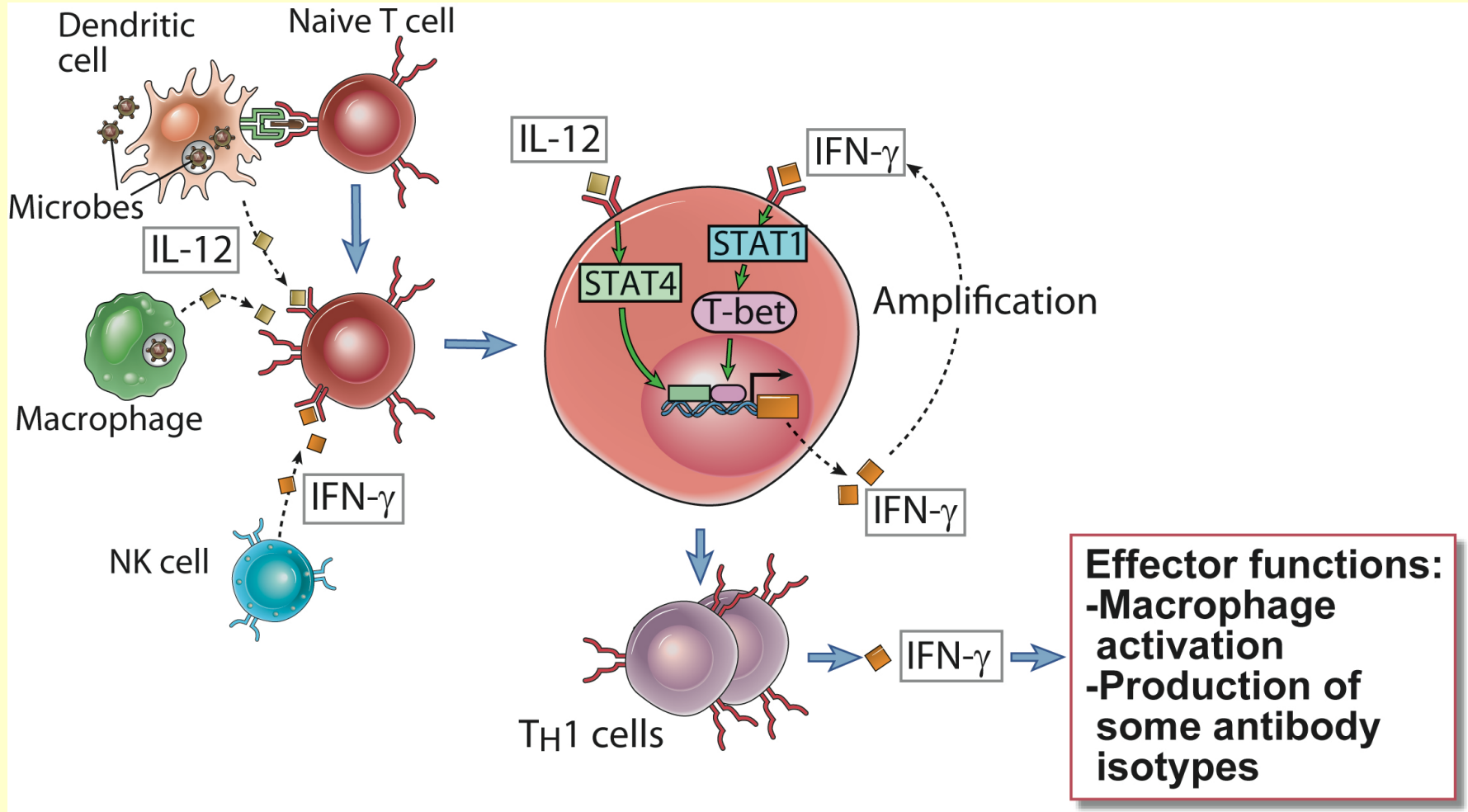
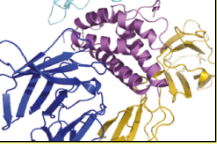


Fig. 9-15



T_H2-Zelle Differenzierung

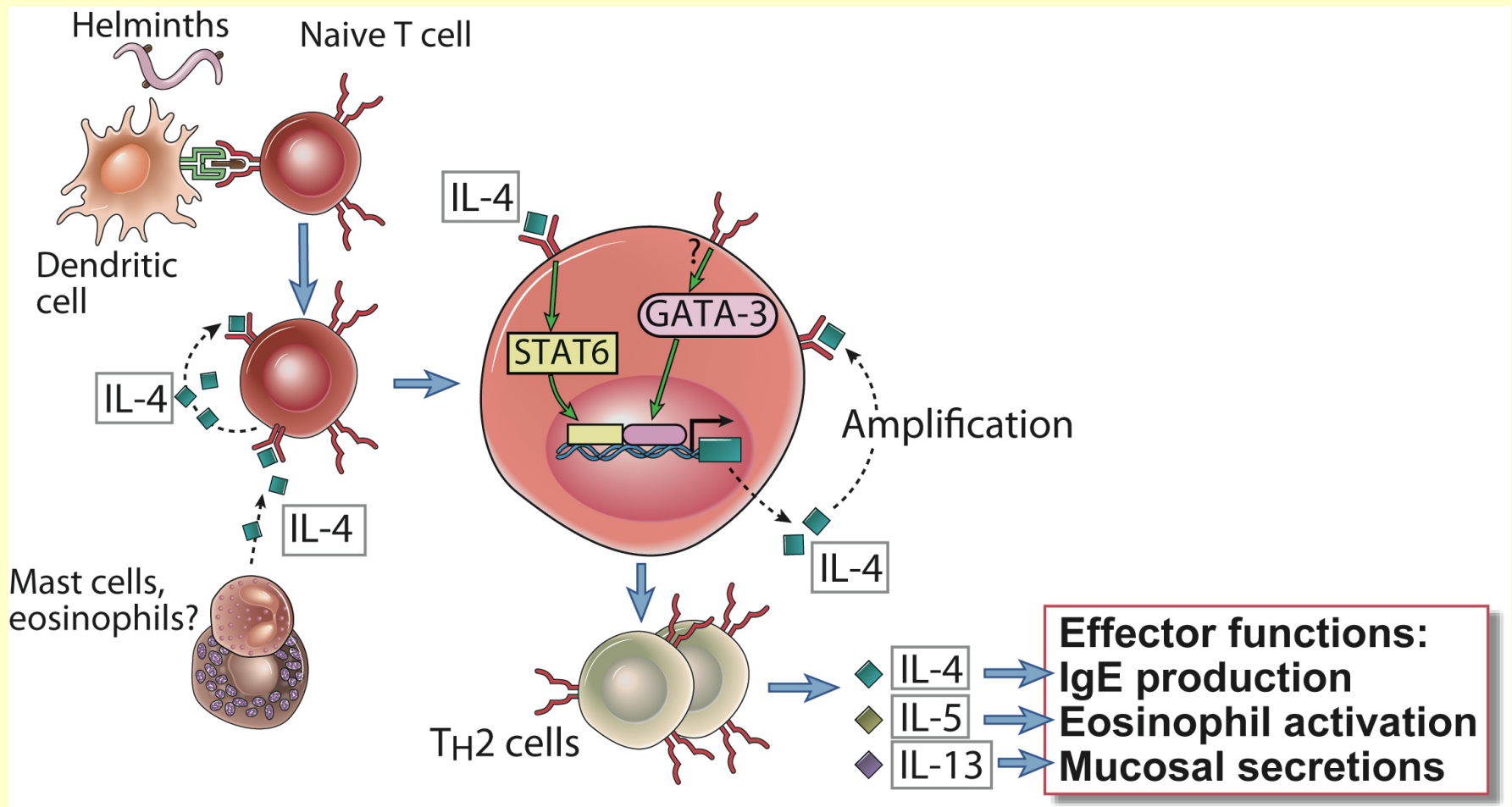
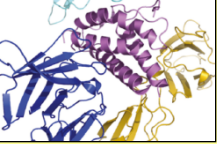


Fig. 9-16



T_H17-Zelle Differenzierung

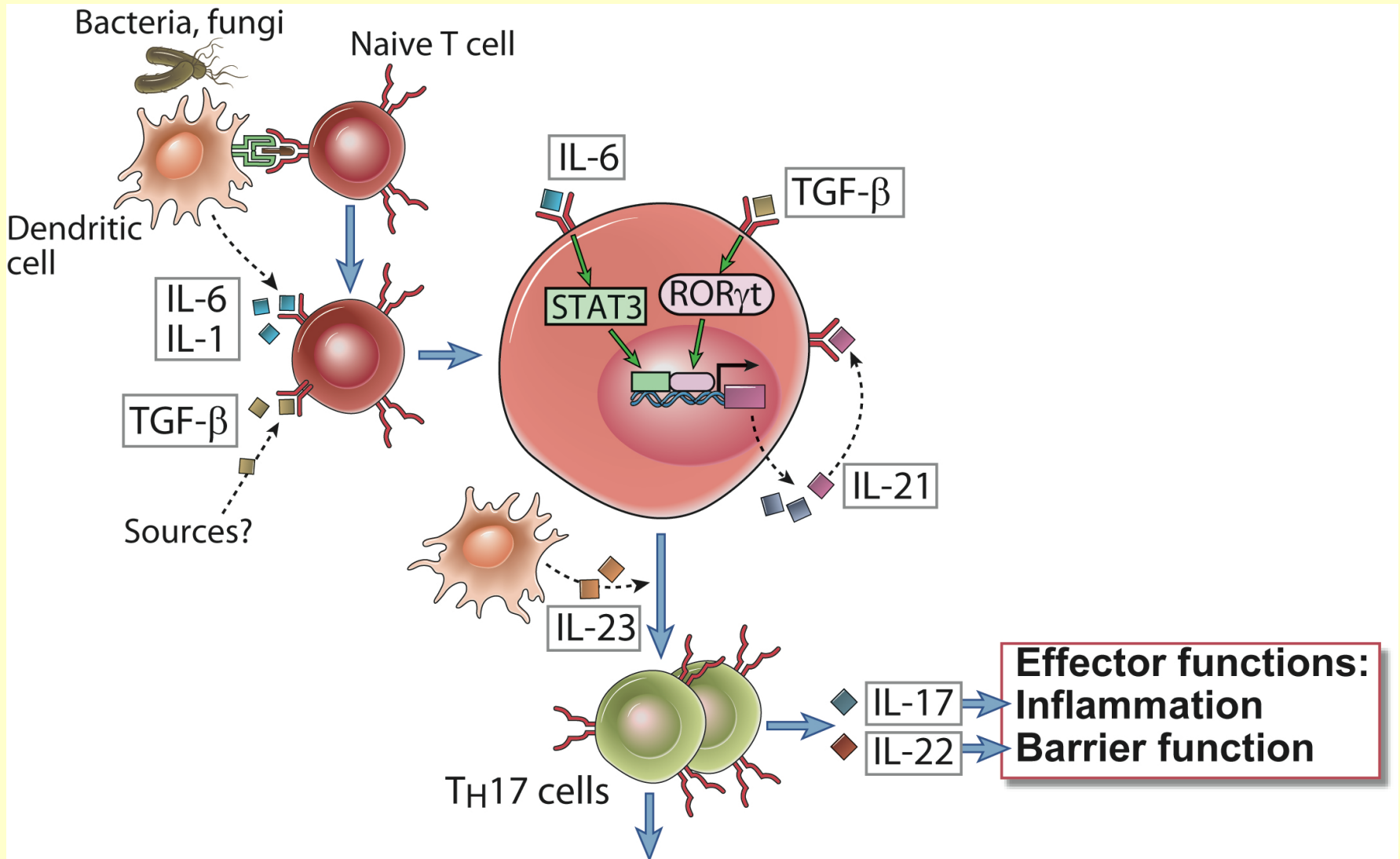
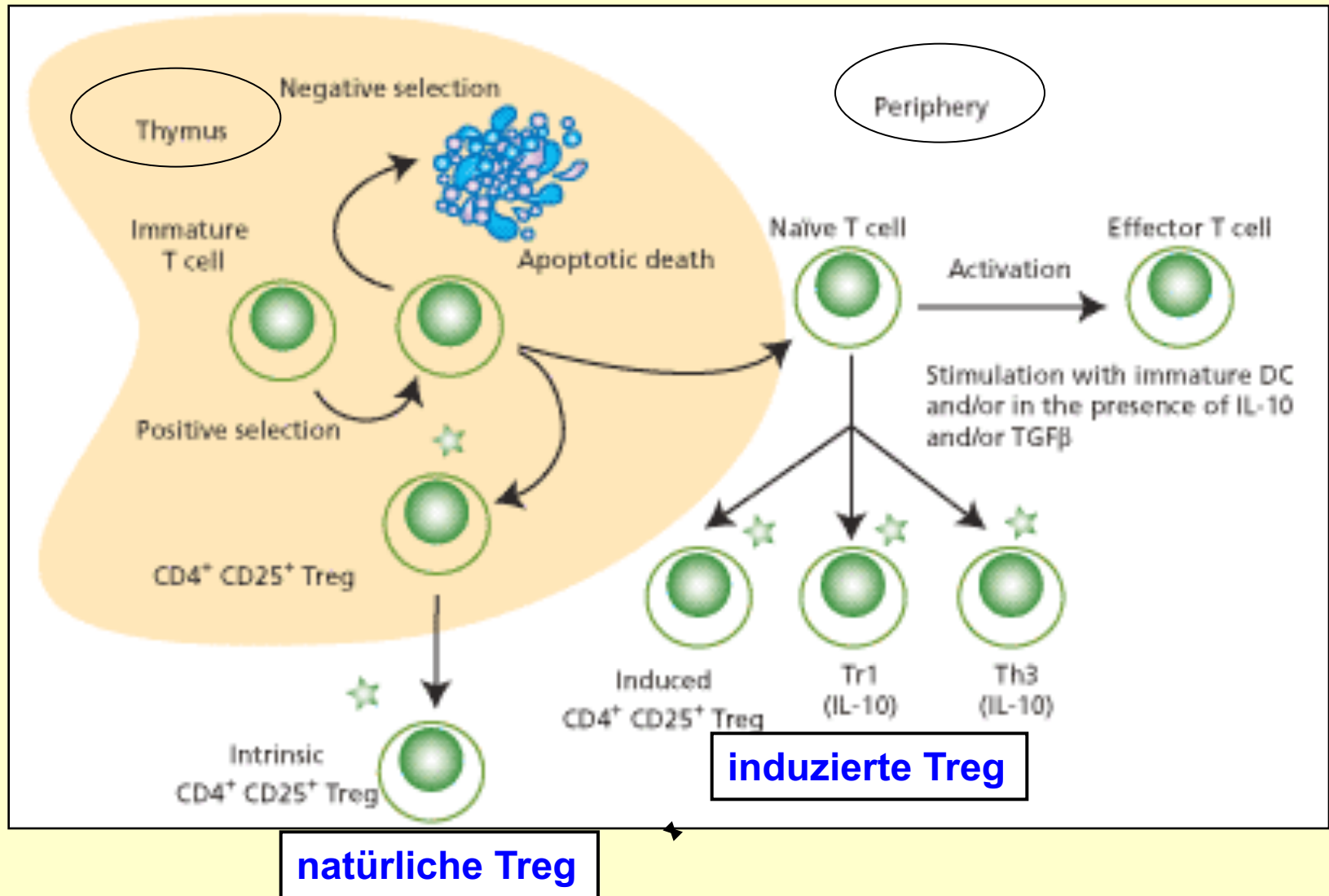
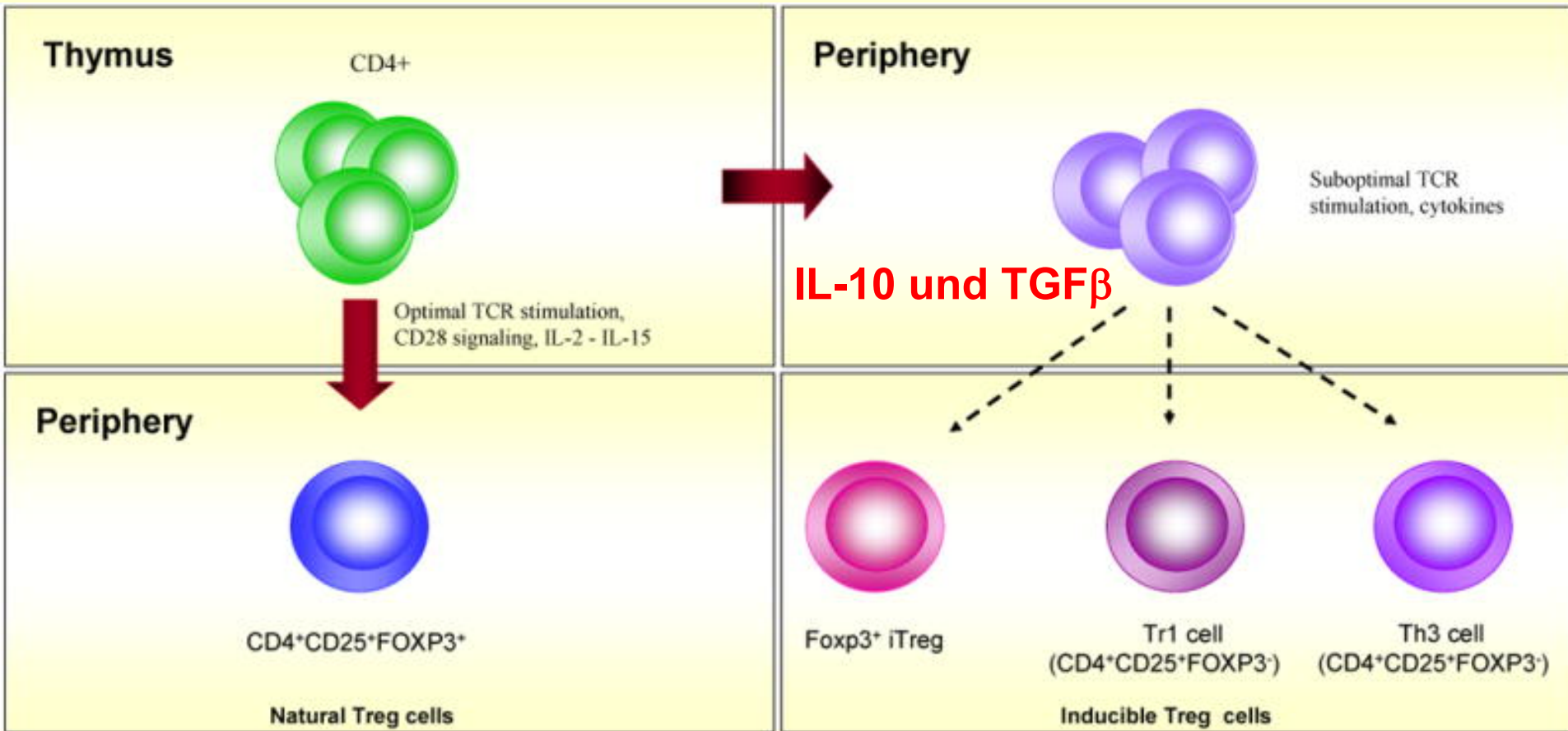


Fig. 9-17

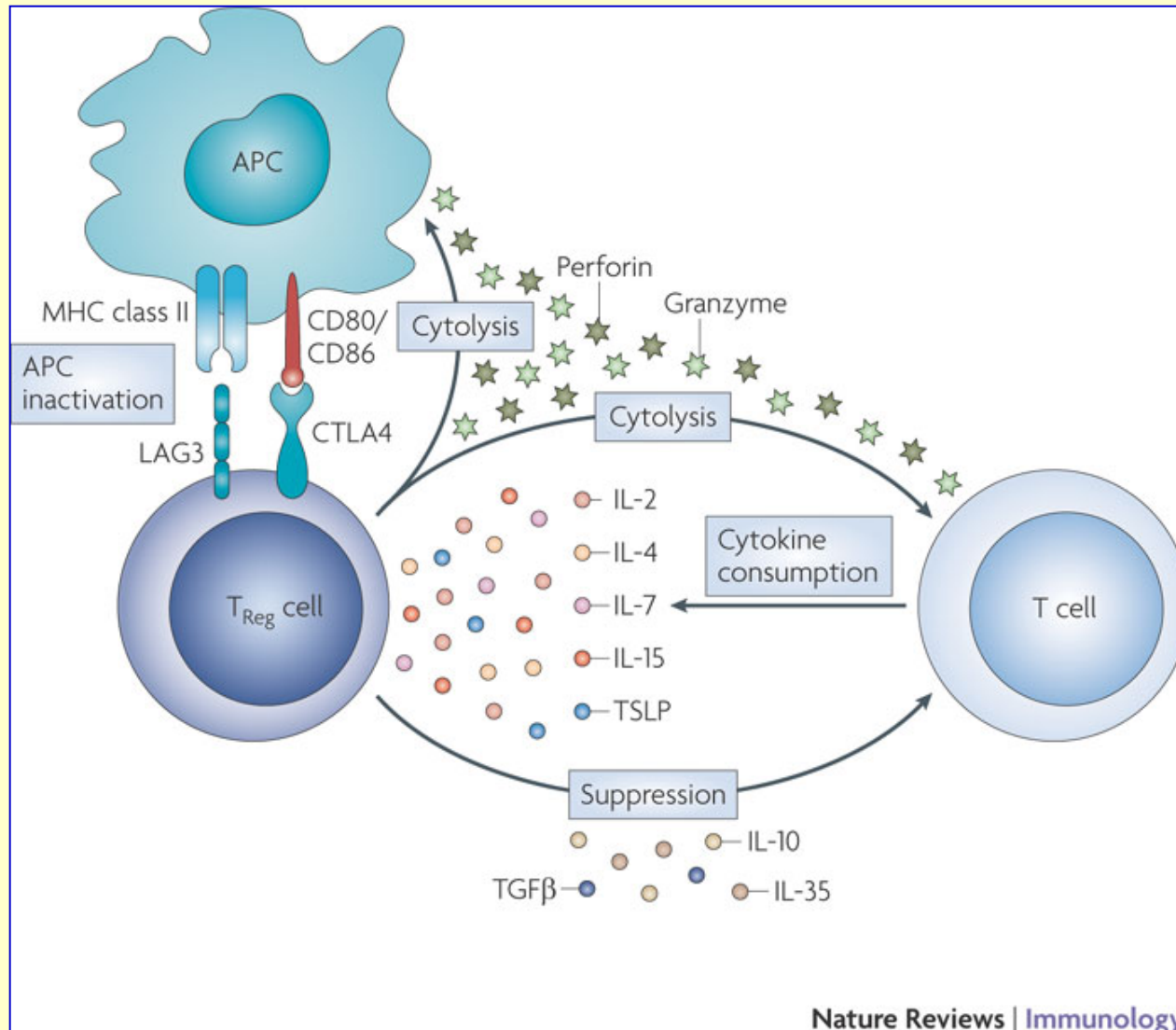
Regulatorische T-Zelle (Treg) Differenzierung



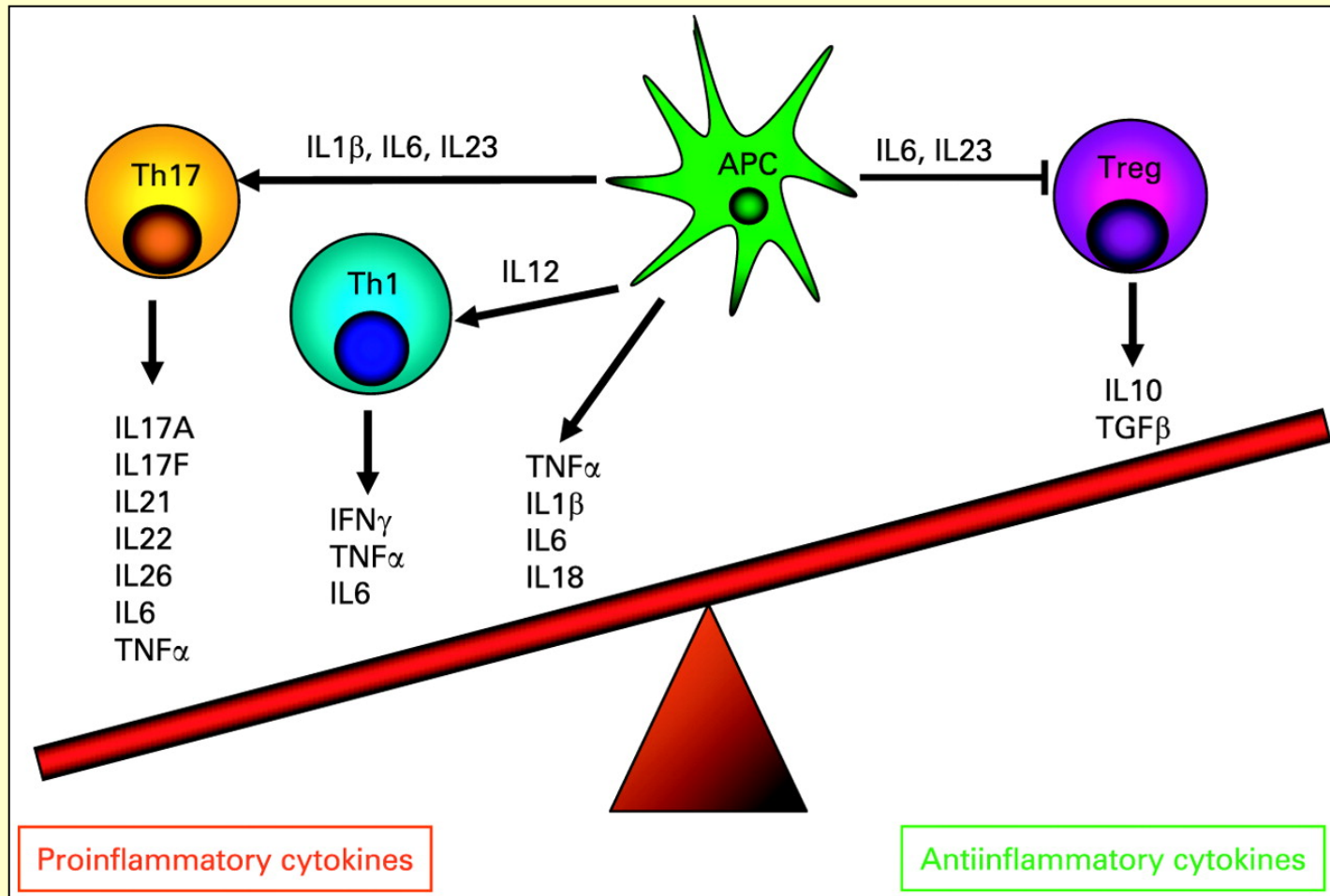
Regulatorische T-Zelle (Treg) Differenzierung

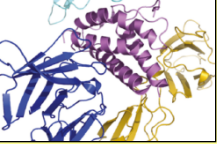


Treg Suppression Mechanisms



Immunologische Balance





The B7 and CD28 Families

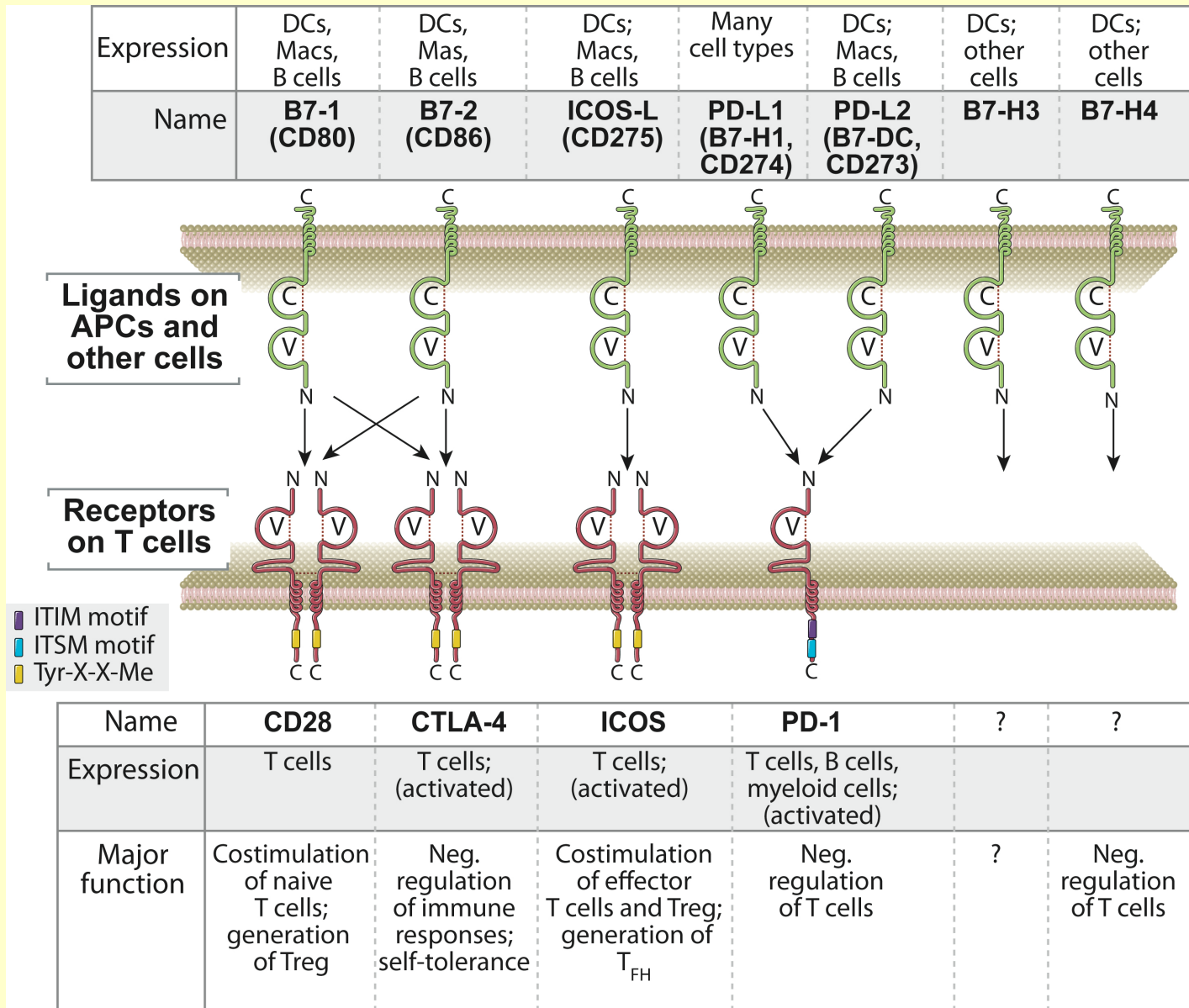
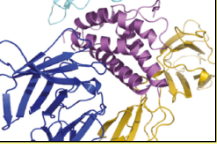


Fig. 9-5



Therapeutic Costimulatory Blockade

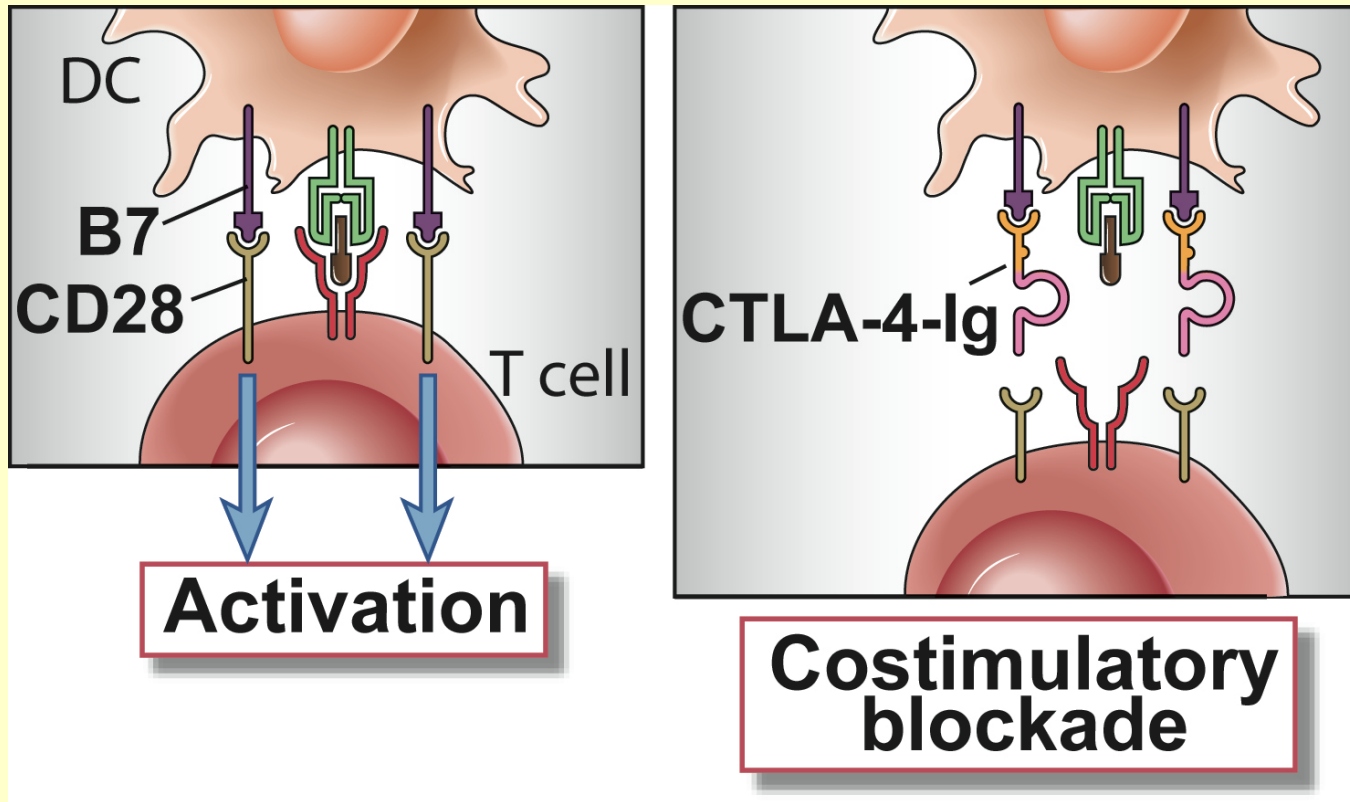
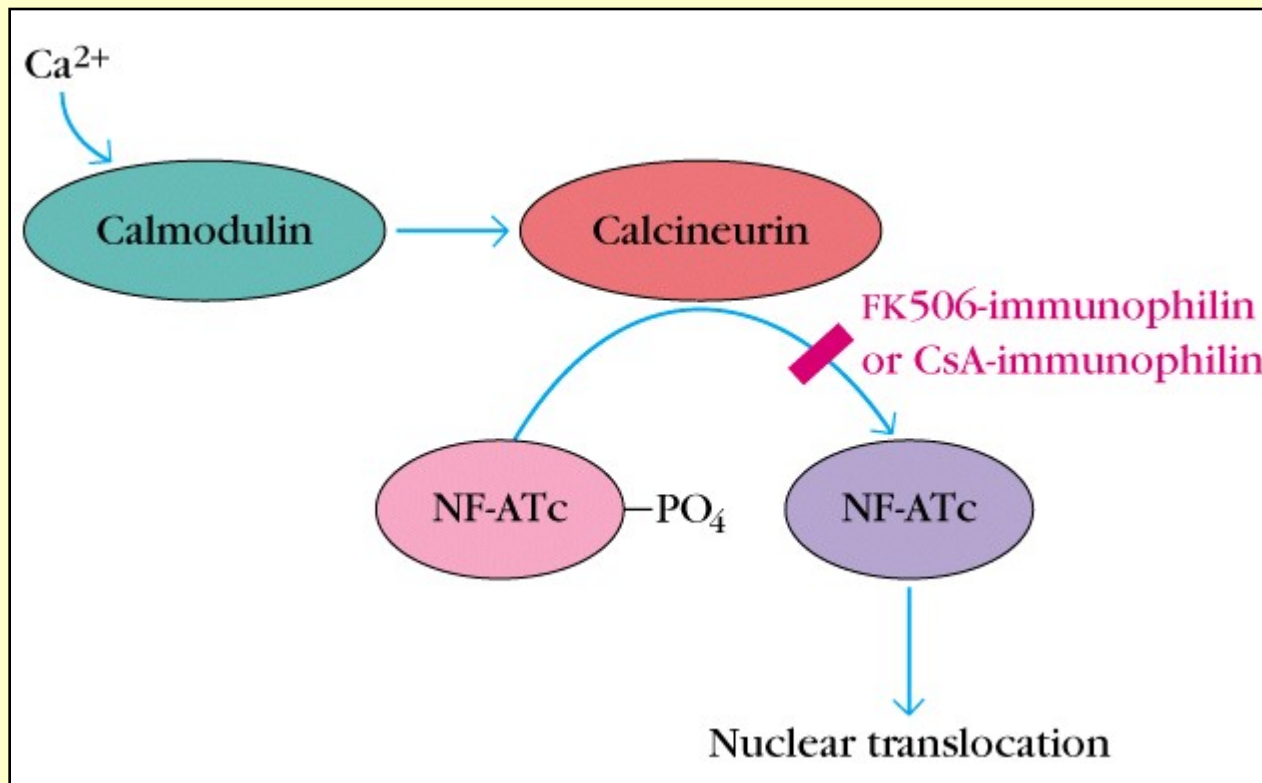


Fig. 9-7

Mechanismus der Immunsuppression von Cyclosporin A (CsA) und FK-506:

- Immunophiline
- Blockierung der Phosphataseaktivität von Calcineurin –
Prävention der NF-Atc-Produktion



Beginn der Signaltransduktion im B-Zelle

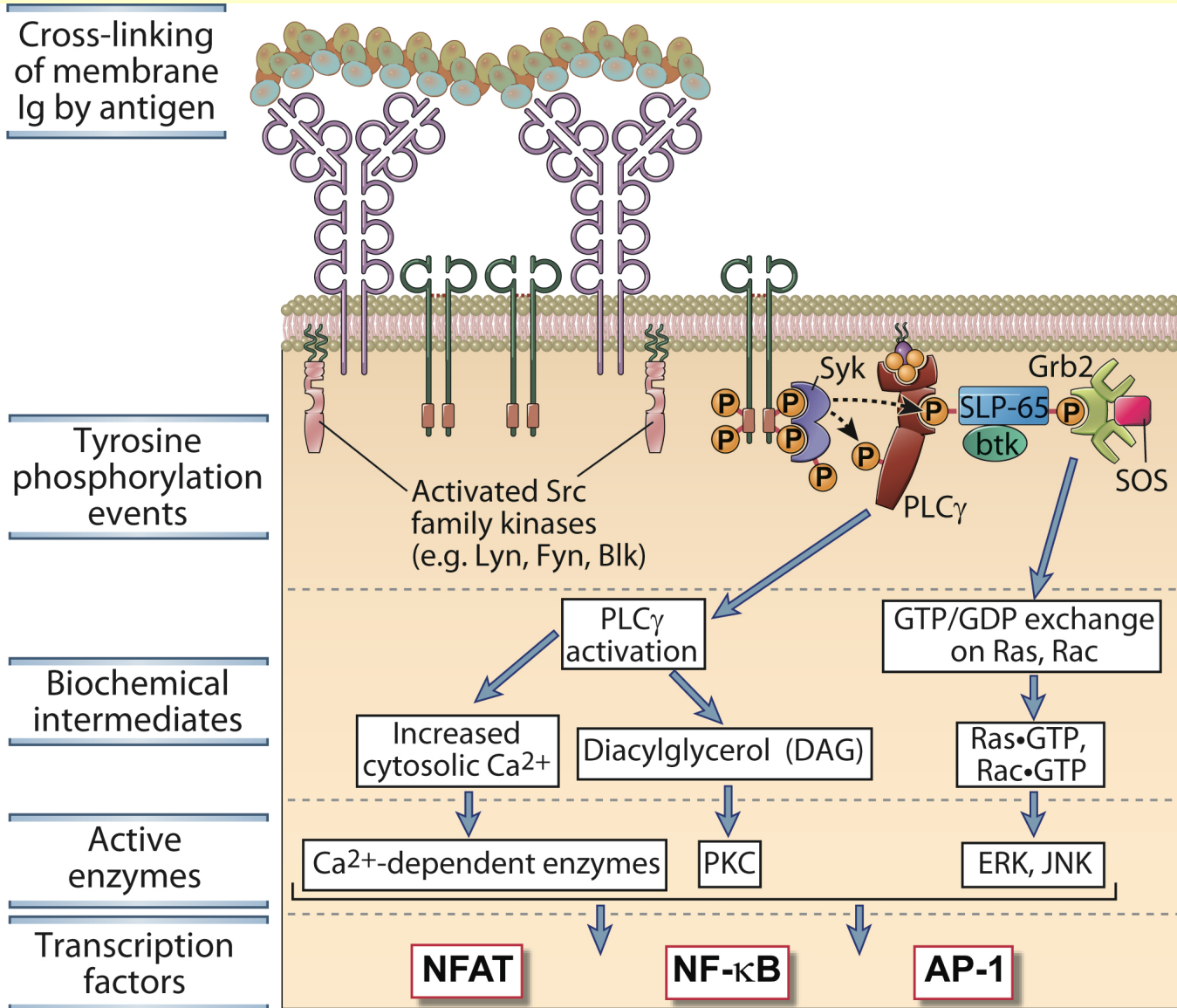


Fig. 7-19

Beginn der Signaltransduktion im B-Zelle 2.

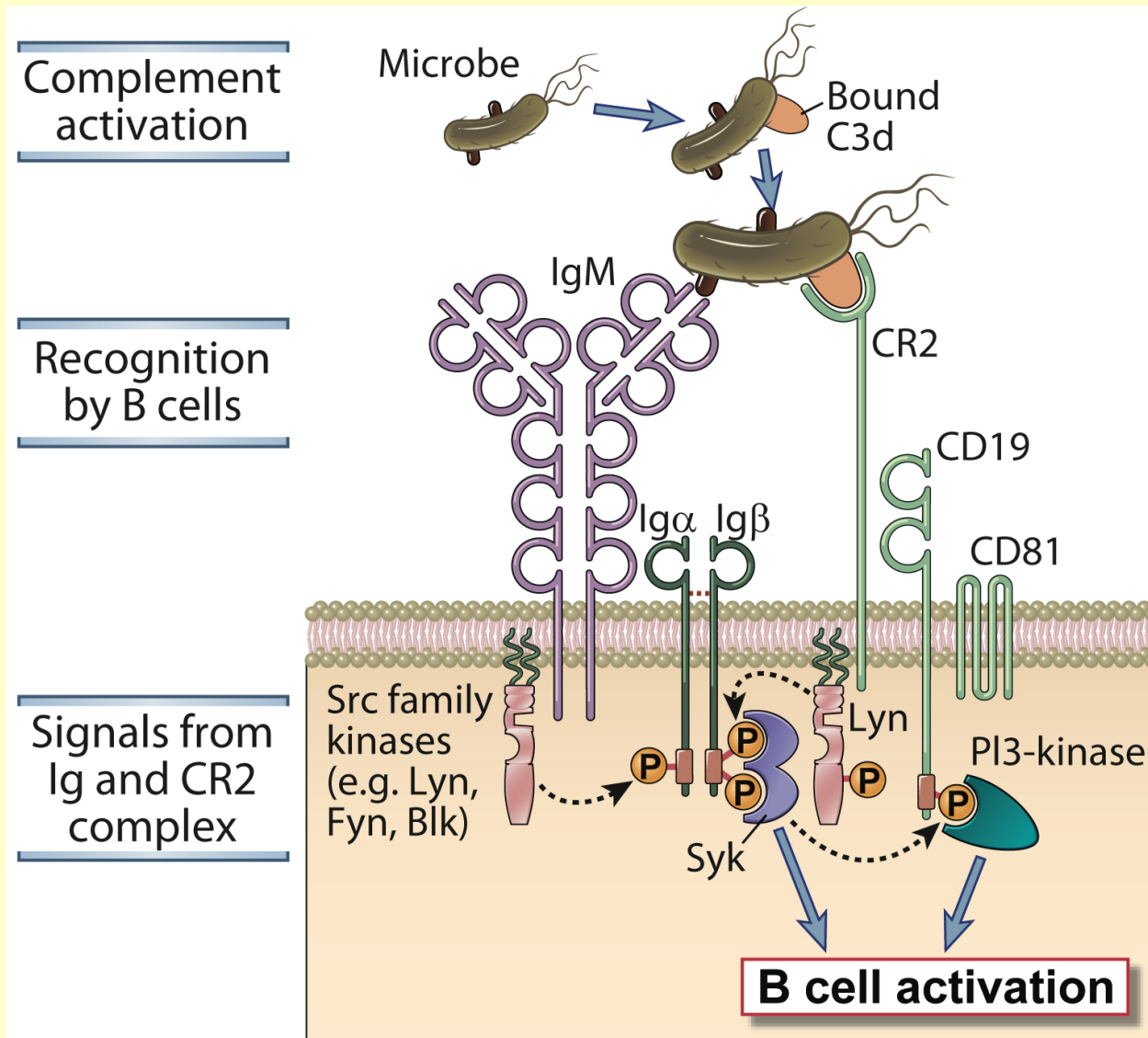


Fig. 7-20

Follikular T_H-Zelle (T_{FH}) Induktion und Funktion

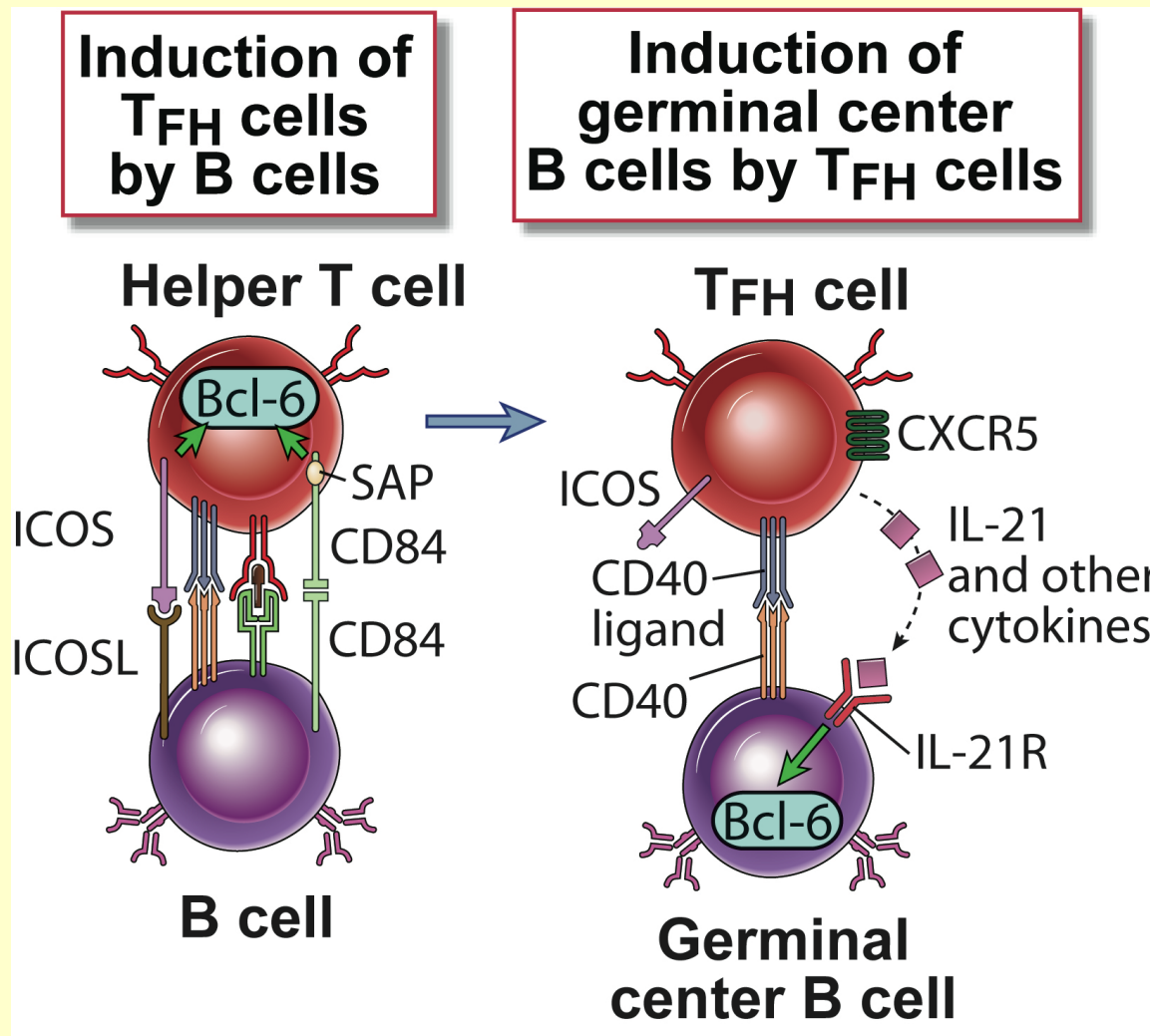


Fig. 11-13