

Grundlagen der Immunologie

15. Vorlesung

Immunglobulinvermittelte humorale Effektormechanismen

Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung

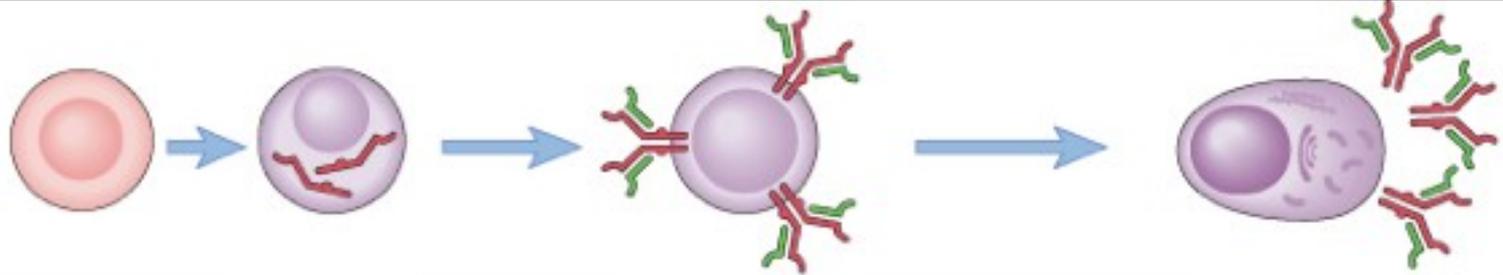


Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

B-Zell Reifung



Stage of maturation	Stem cell	Pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell	Activated B cell	Antibody-secreting cell
Pattern of immunoglobulin production	None	Cytoplasmic μ heavy chain	Membrane IgM	Membrane IgM, IgD	Low-rate Ig secretion; heavy chain isotype switching; affinity maturation	High-rate Ig secretion; reduced membrane Ig

B-Zell Aktivierung

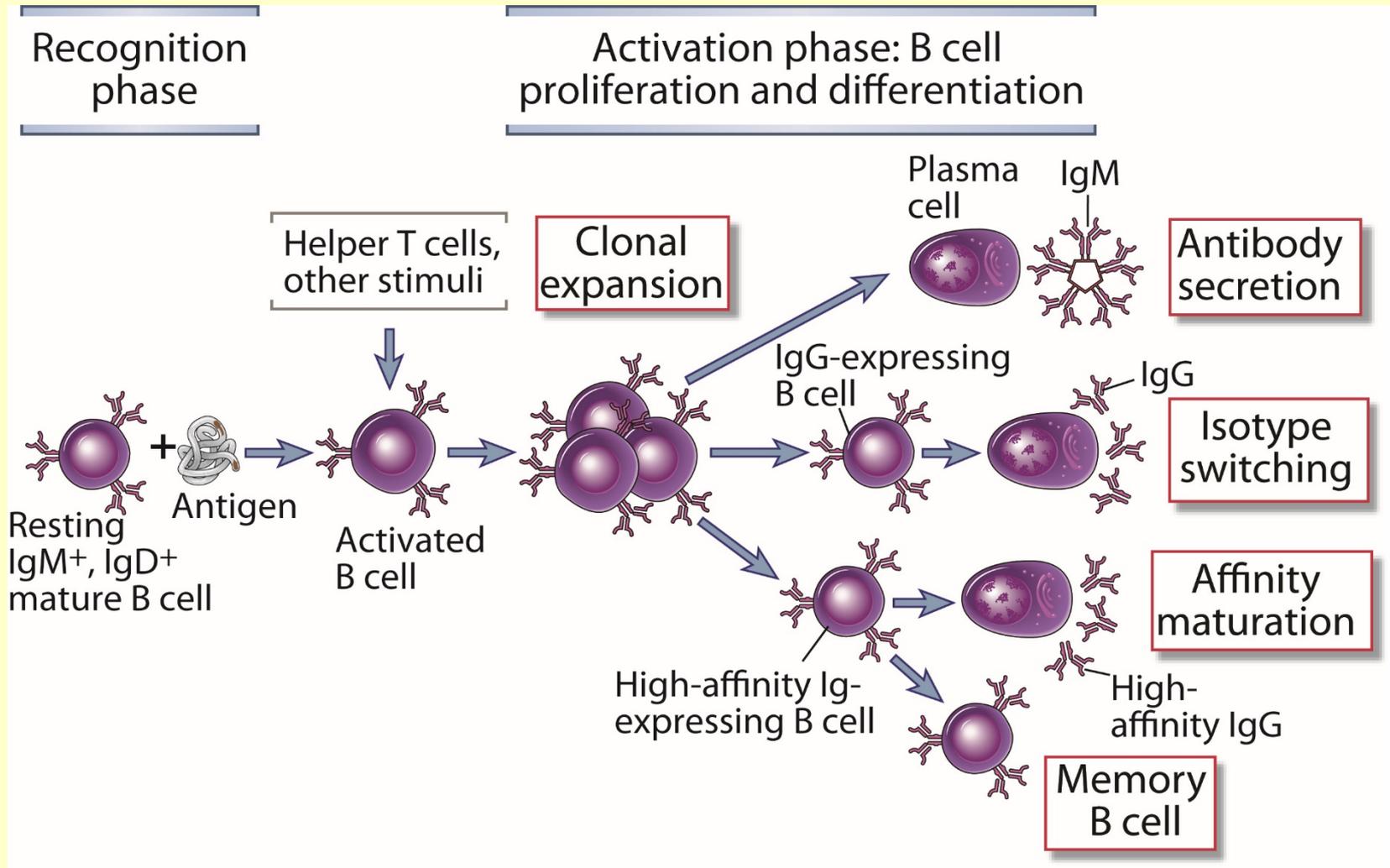


Fig. 11-1

Antikörper Produktion

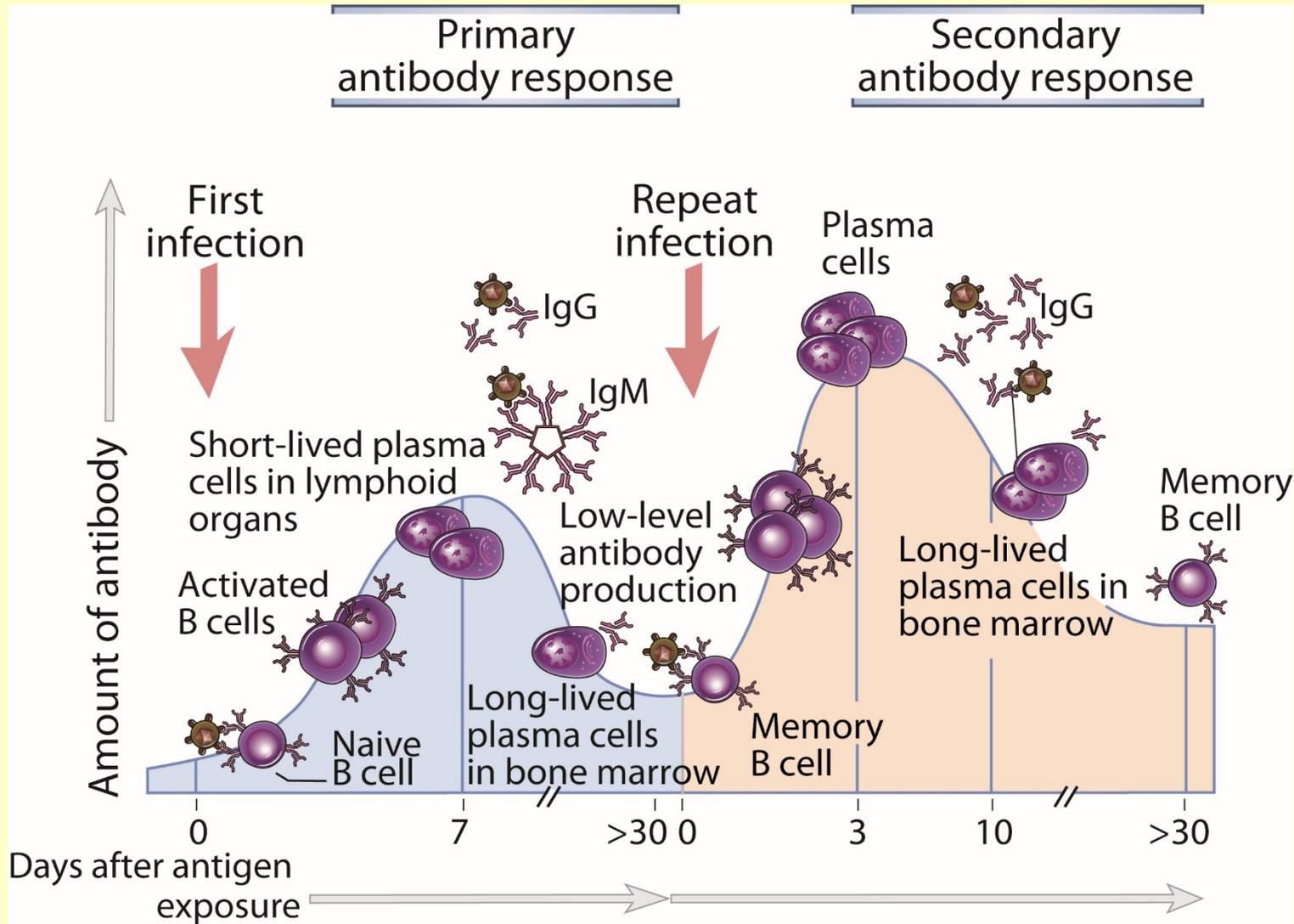
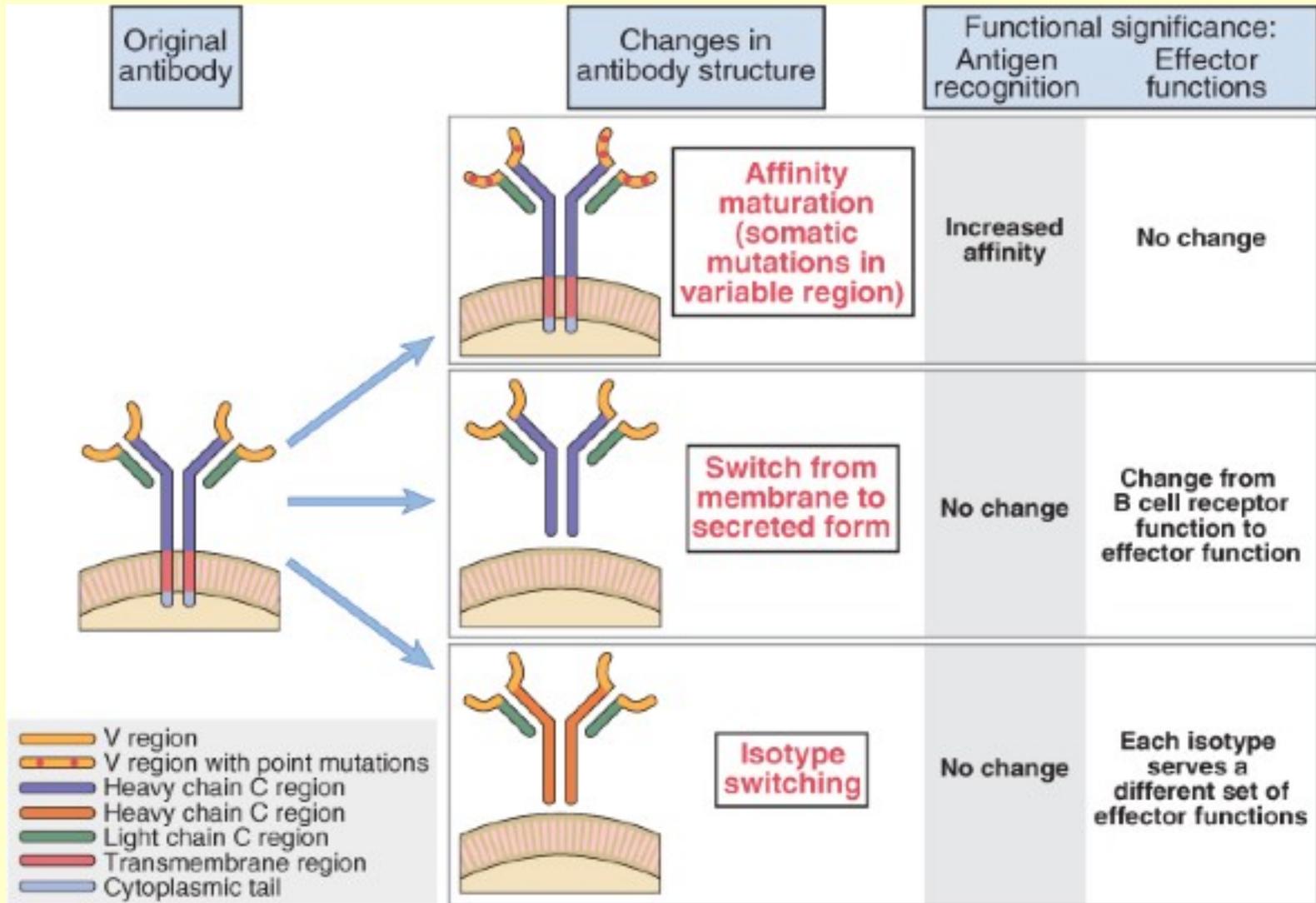
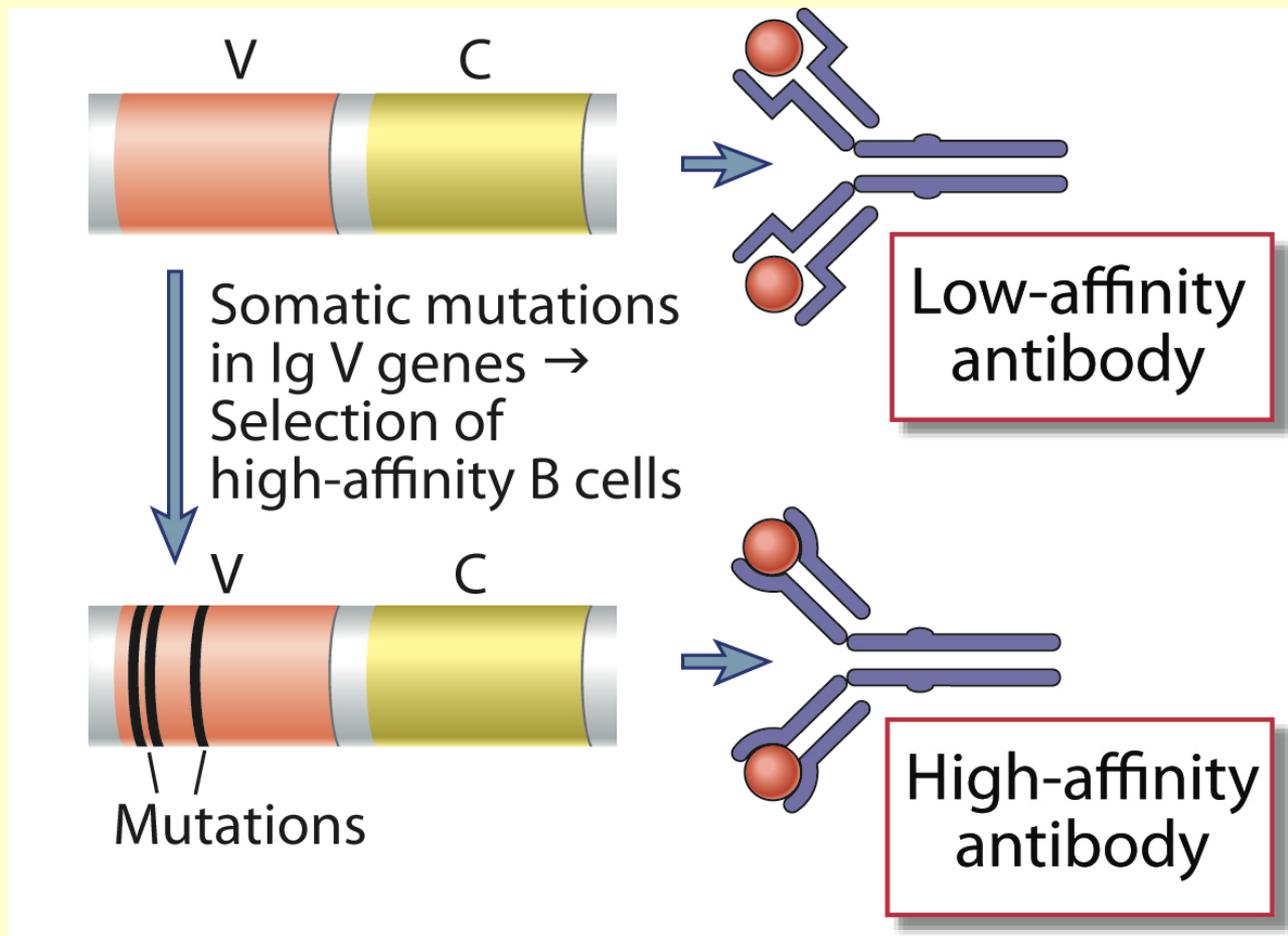


Fig. 11-2

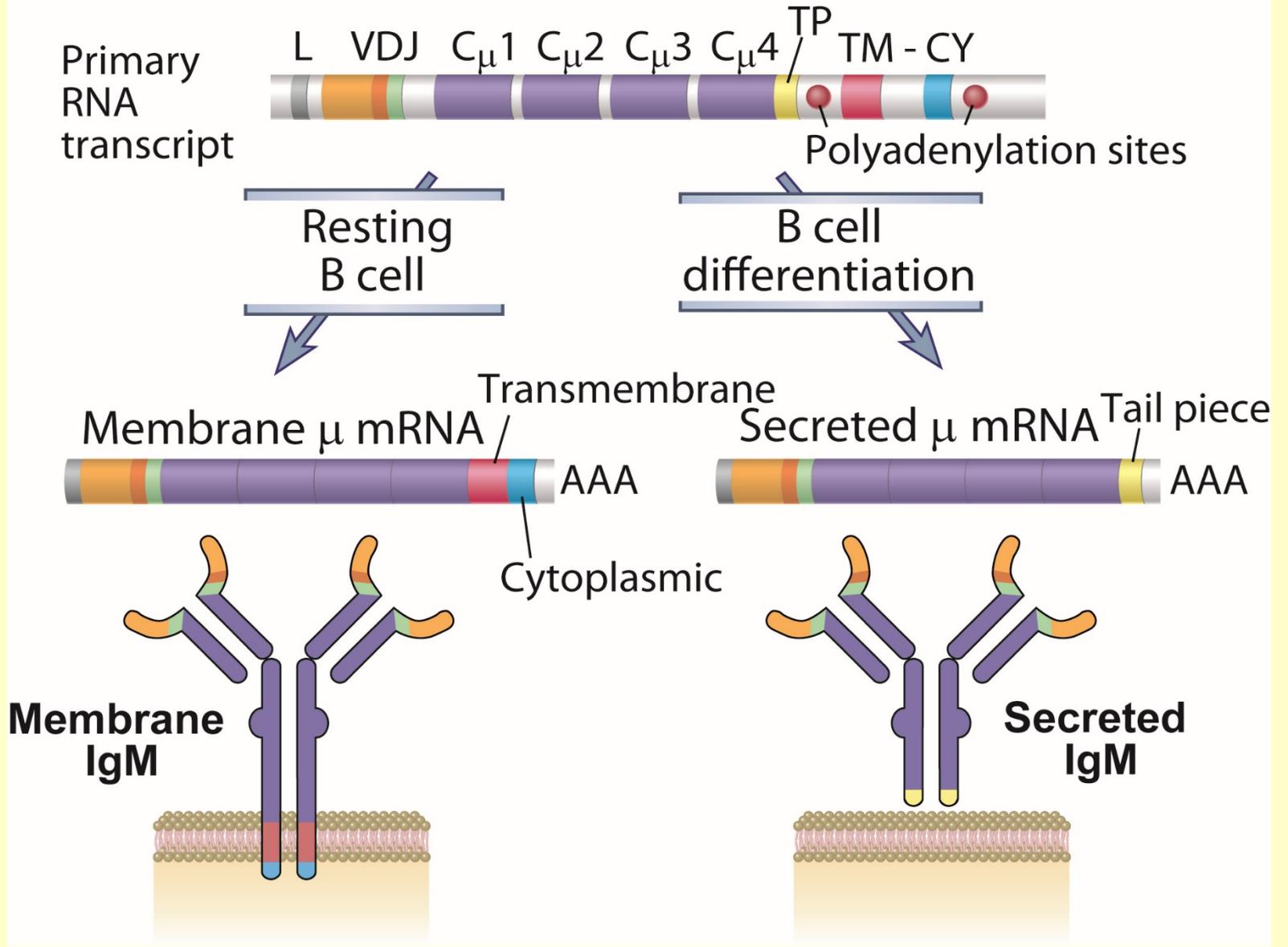
Veränderungen der Antikörper Molekül



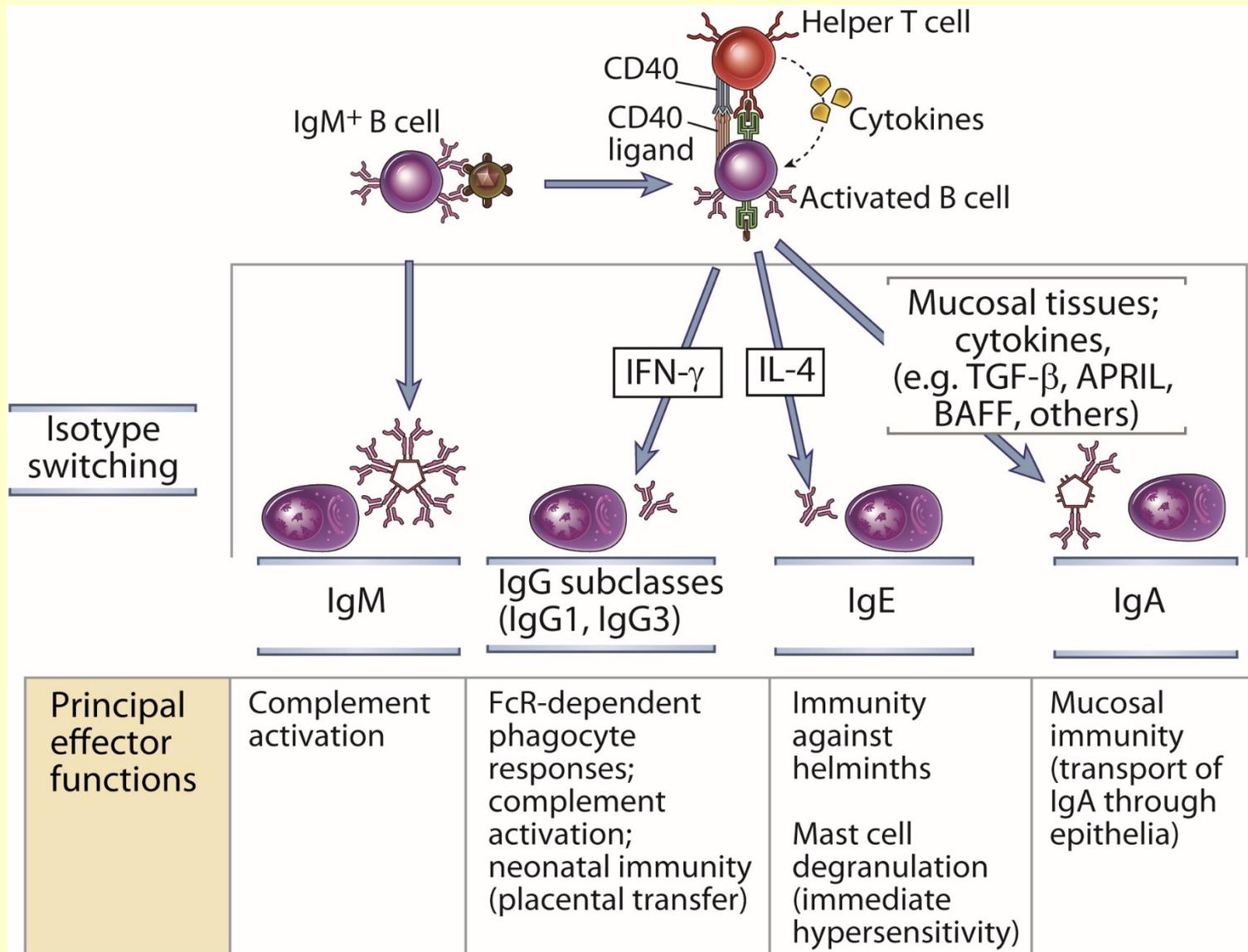
Somatische Hypermuation der variablen Abschnitte der Ig-Gene → Affinitätsreifung



Membran (mlg) oder Sezernierte (slg) Immunglobulin 2.



Klassenwechsel-Rekombination → Isotypenwechsel



Helper T-Zell Aktivierung der B-Zellen

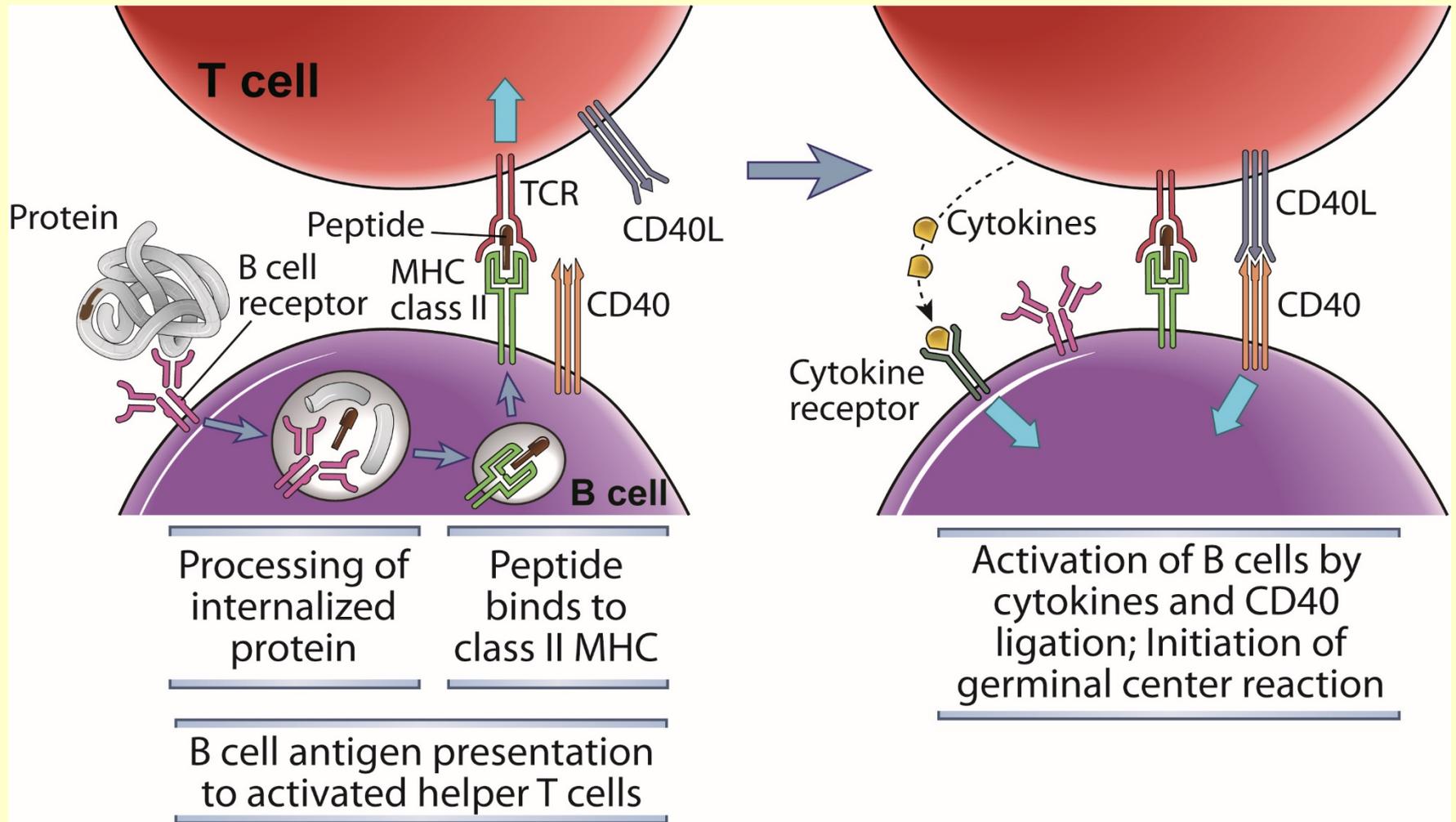
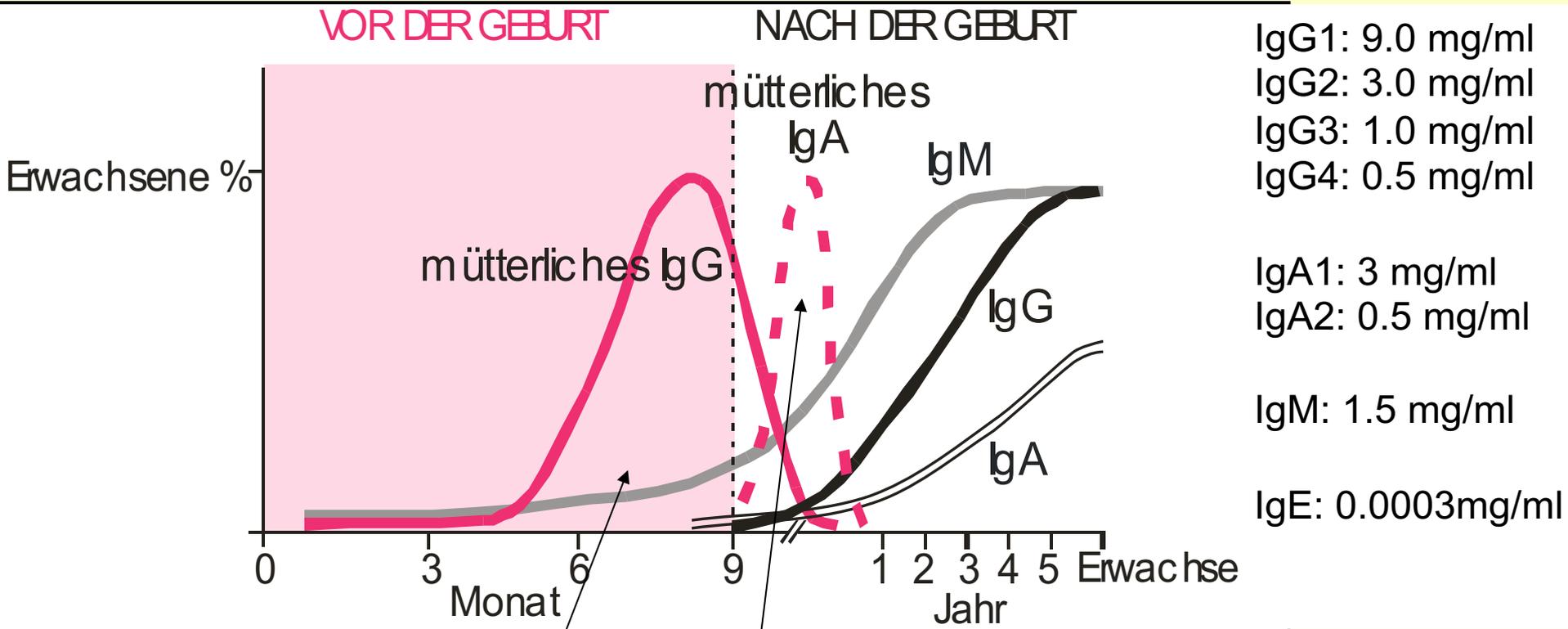


Fig. 11-10

Humorale Effektormechanismen

- **Immunglobulin-vermittelt – spezifisch**
- **Komplement vermittelt - angeboren**

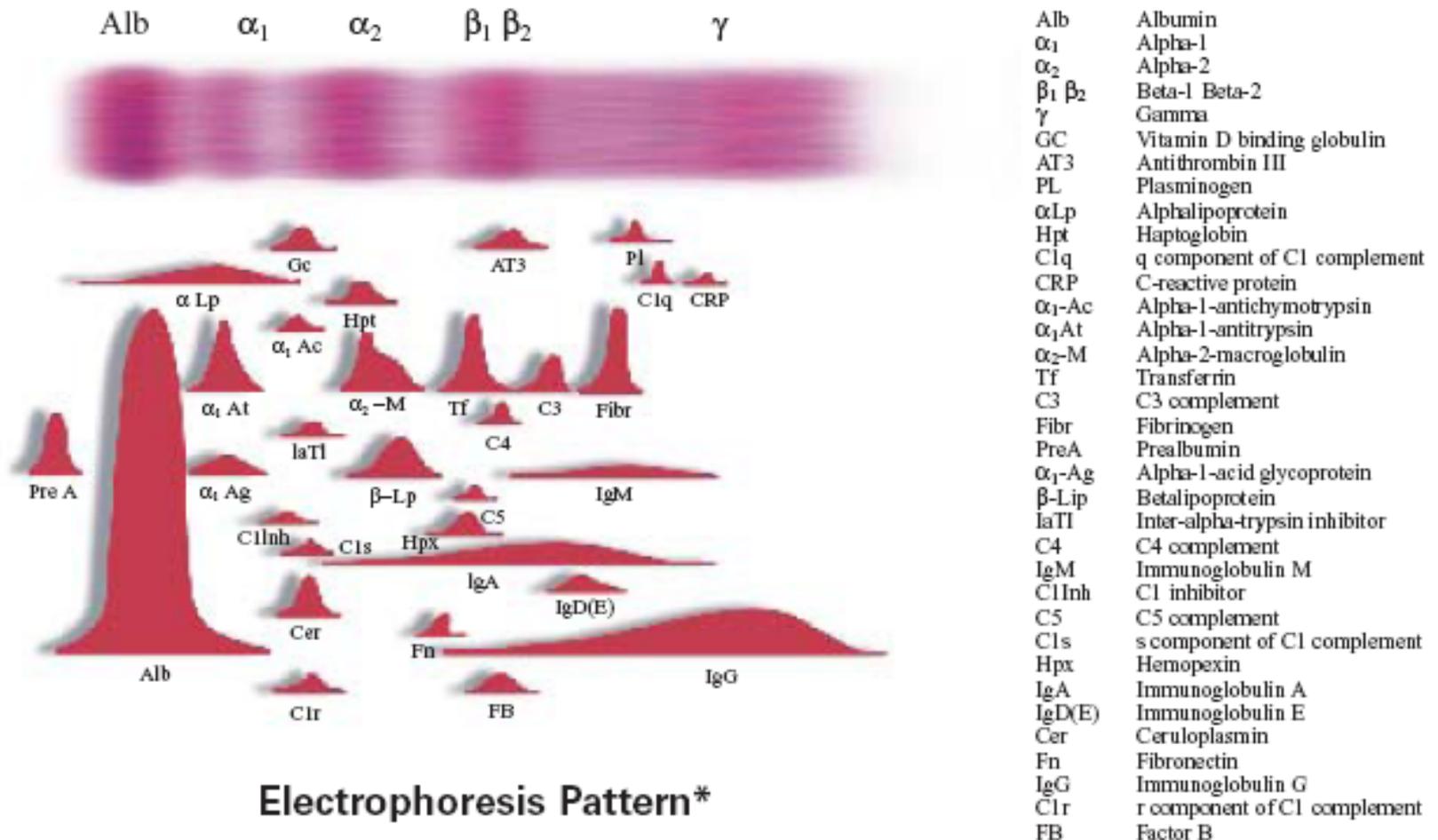
Auftreten der Immunglobulinklassen (= Isotypen) im Blut im Laufe der Ontogenese



Durch Plazenta übertretende IgG

Stillzeit

Serum ELFO



*Adapted from Laurell, C-B (11).

Ig-Klassen

	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1,2	IgE	IgD
form	pentamer	mono	mono	mono	mono	dimer	mono	mono
serum level (mg/ml)	1.5	9	3	1	0.5	3.5	0.00005	0.03
Complement activation	+++	+++	+	+++	-	-	-	-
Placental transfer	-	+	+	+	+	-	-	-
macrophage (Fc receptor) binding	-	+	-	+	-	-	-	-
present in external secretions	mucus etc	Durch Plazenta übertretende IgG				mucus etc	-	-

Funktion der Immunglobulinklassen

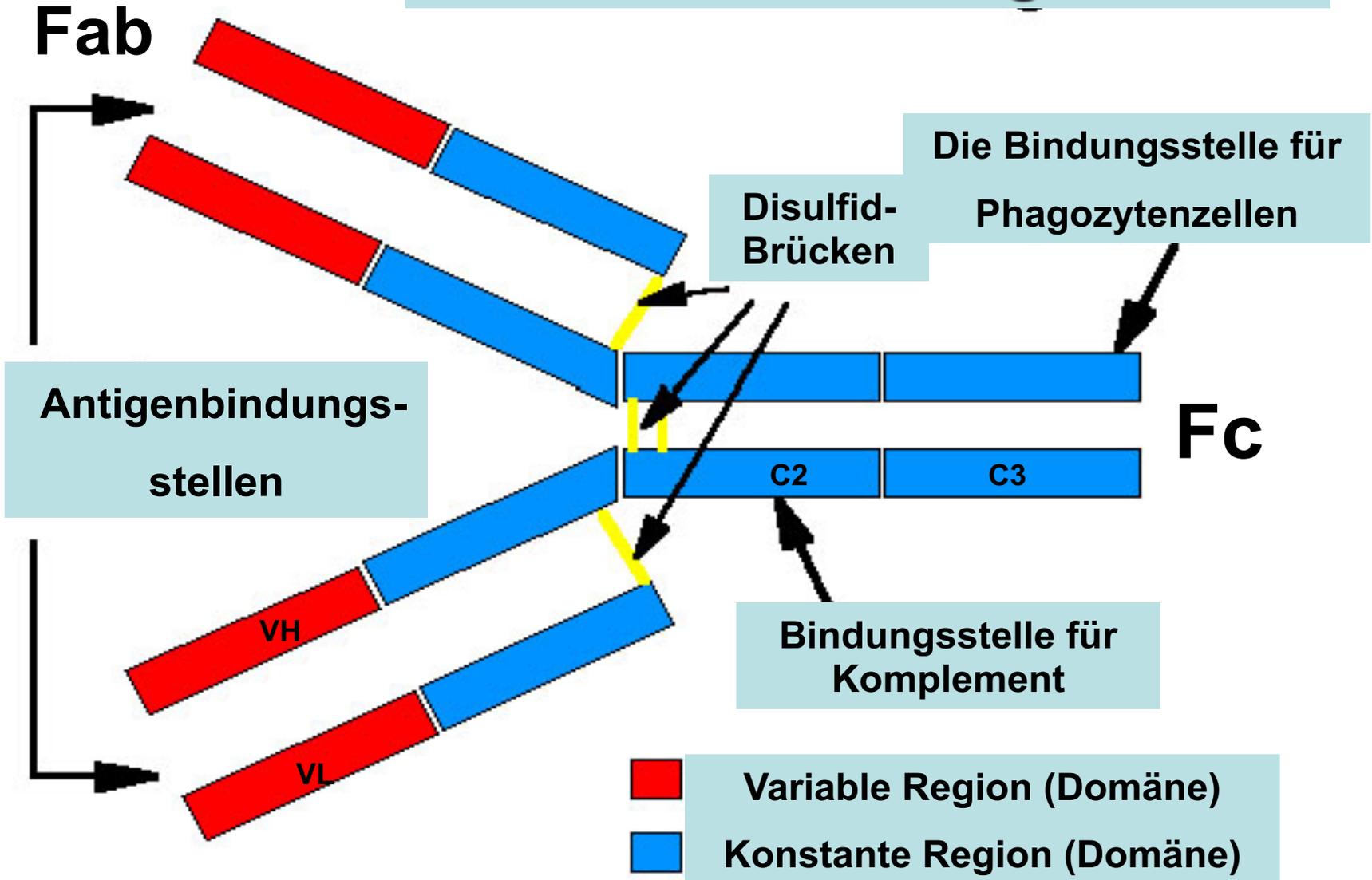
Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3×10 ⁻⁵

Figure 9-19 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

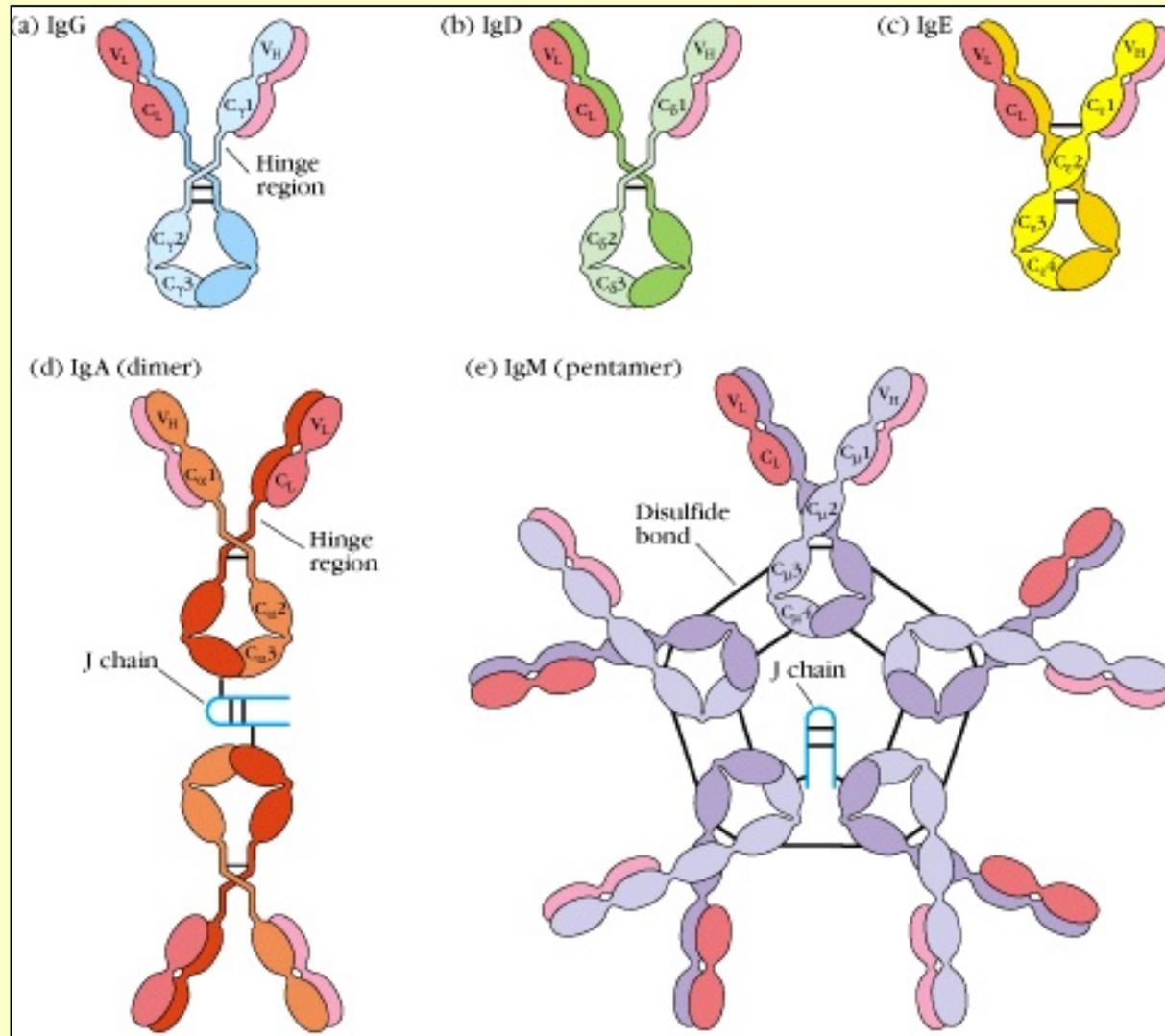
Charakter der Immunglobuline

- ***Fab***: - ***monofunktionaler*** Charakter → spezifische Antigenerkennung und -bindung
- ***Fc***- ***polyfunktionaler*** Charakter als sezerniertes Immunglobulin ***nach*** der Antigenbindung →
 1. Aktivierung des Komplementsystems,
 2. Signaltransduktion,
 3. Bindung an unterschiedliche immunologische Effektorzellen durch Fc-Rezeptoren, usw.

Struktur des IgG1



Immunglobulinklassen

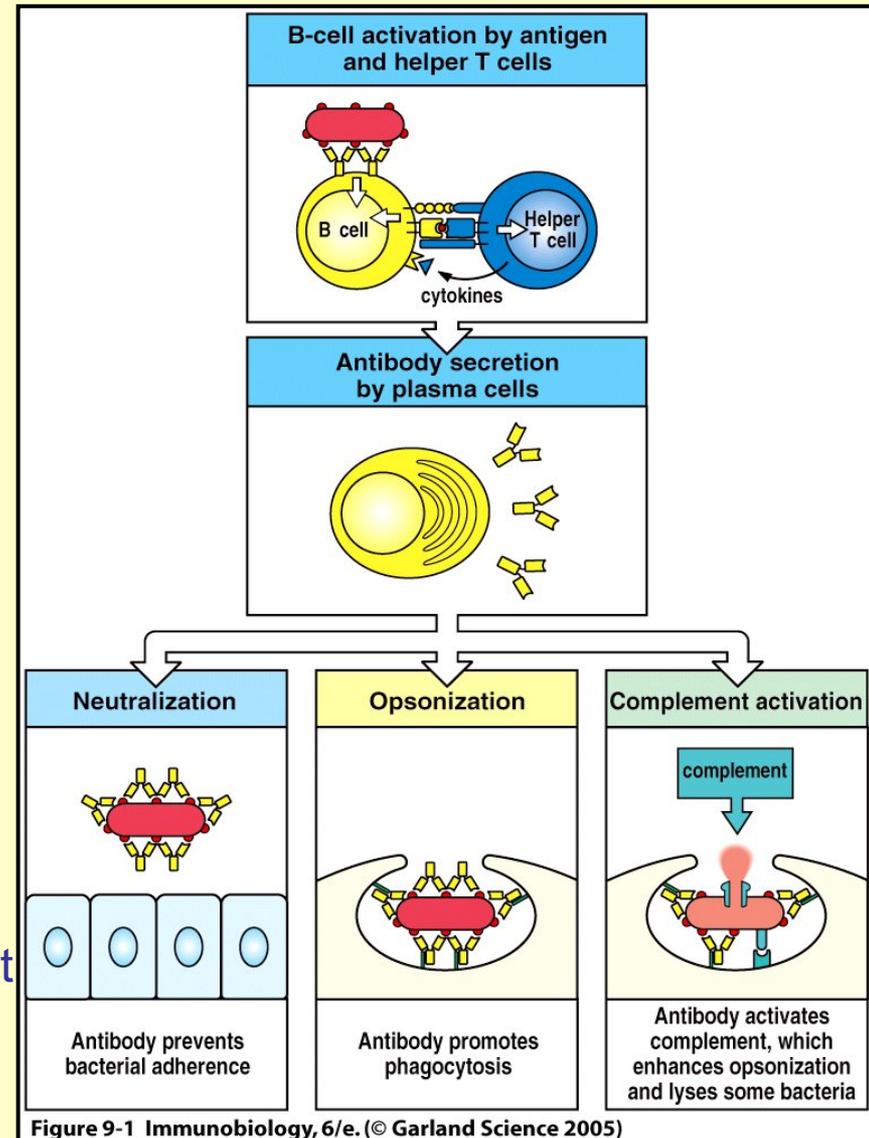


Rolle der Ig- schweren Kette Konstantdomäne

Rezeptor	Ig-Domän
C1q-Bindungsstellen	Cγ2 or Cμ3
FcγRI (CD64)	Cγ2
FcγRII (CD32)	Cγ2 und Cγ3
FcγRIII (CD16)	Cγ2 und Cγ3
FcαRI (CD89)	Cα
FcϵRI	Cϵ3
FcϵRII (CD23)	Cϵ3

Antikörper können auf vier verschiedene Weisen an der Immunabwehr beteiligt sein

1. **Neutralisierung:** Antikörper verhindern, dass sich Toxine und Bakterien auf Zelloberflächen festsetzen
2. **Opsonisierung:** Antikörper fördern Phagozytose (FcR)
3. **Aktivierung von Komplement,** das die Opsonisierung beschleunigt und einige Bakterien lysiert
4. **ADCC:** Antikörper -vermittelte Zytotoxizität



Immunglobulinklassen und ihre Funktionen

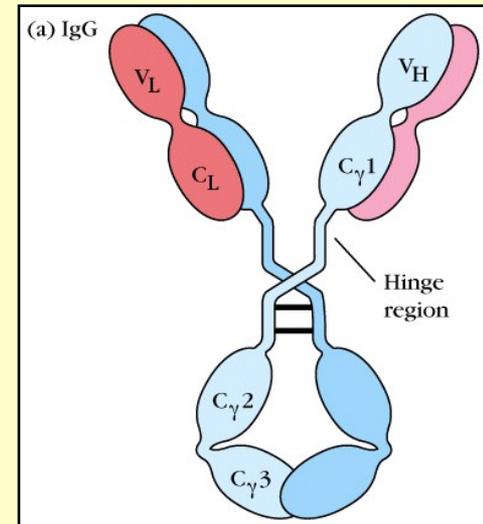
Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Figure 9-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funktion der IgG-Klasse

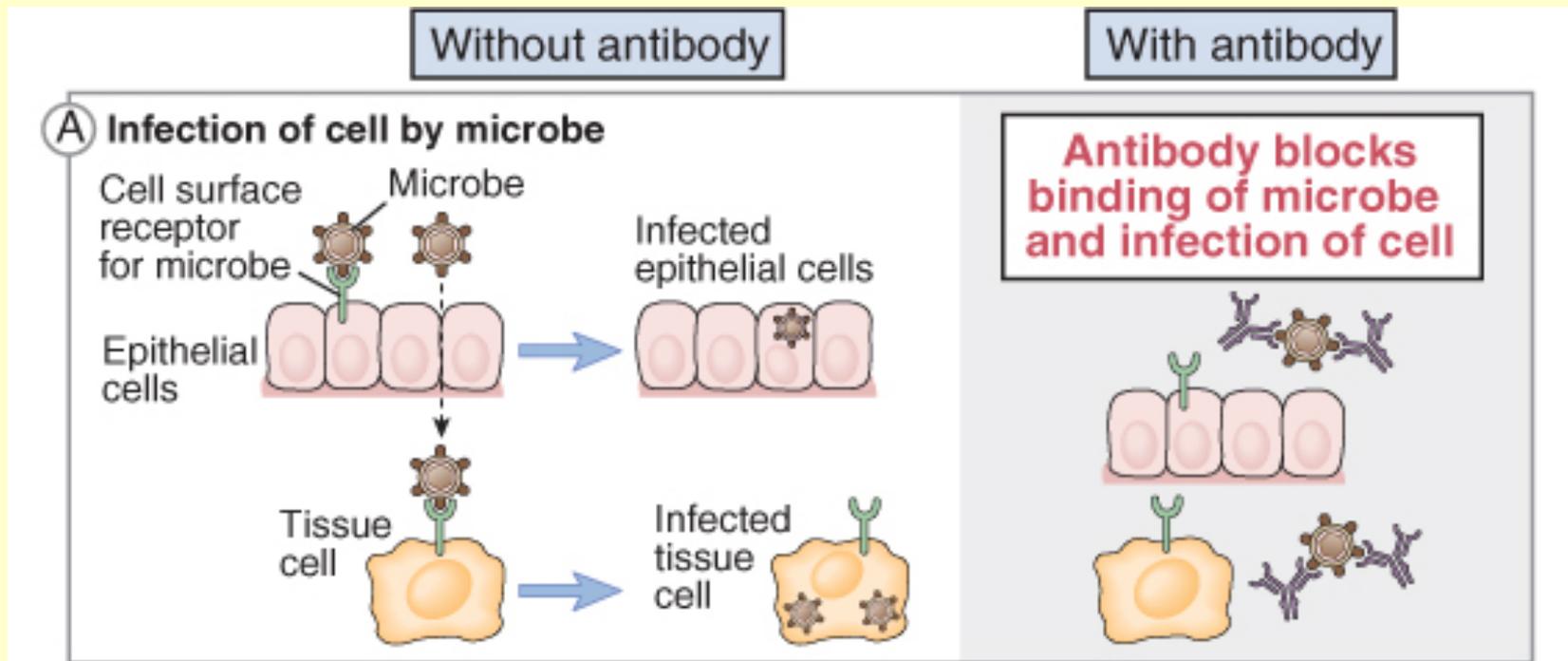
IgG (Mw 150 kD)

- 80% des zirkulierenden Immunglobulins im Blut, der Körperflüssigkeit und der Lymphe.
- die längste Halbwertszeit: ~ 3 Wochen
- Nur IgG mütterlichen Ursprungs können die **Plazenta**wand durchdringen - FcRn
- **Neutralisierung** der Giftstoffe und Viren,
- **Bindung an Fc-Rezeptoren der Phagozyten**
- **Komplementaktivierung**
- **Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität = ADCC**



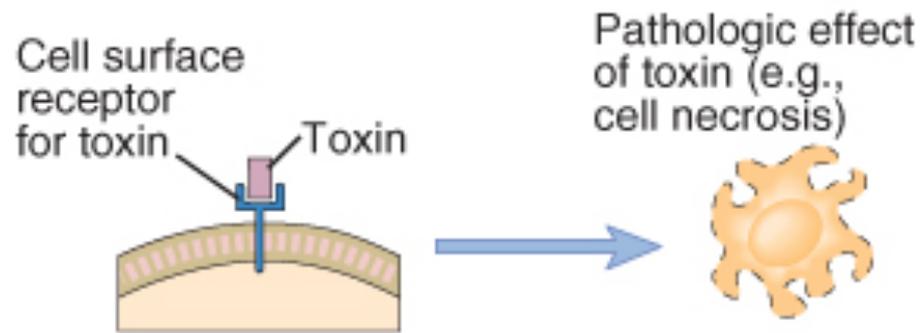
NEUTRALISIERUNG

Neutralisierung der Bakterien

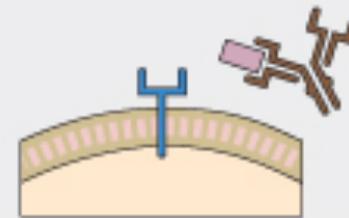


Toxin- Neutralisierung

C Pathologic effect of toxin

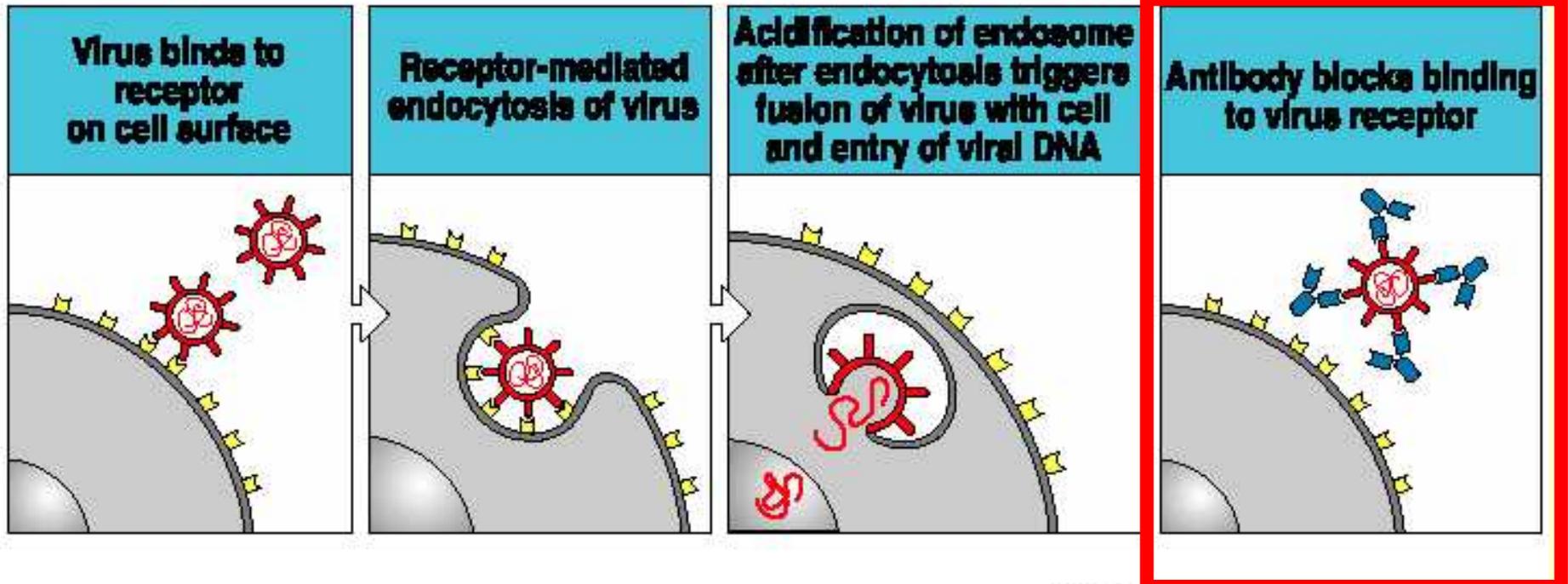


Antibody blocks binding of toxin to cellular receptor



Virusneutralisierung

Figure 7.21a



Impfung führt zur Bildung neutralisierender Antikörper

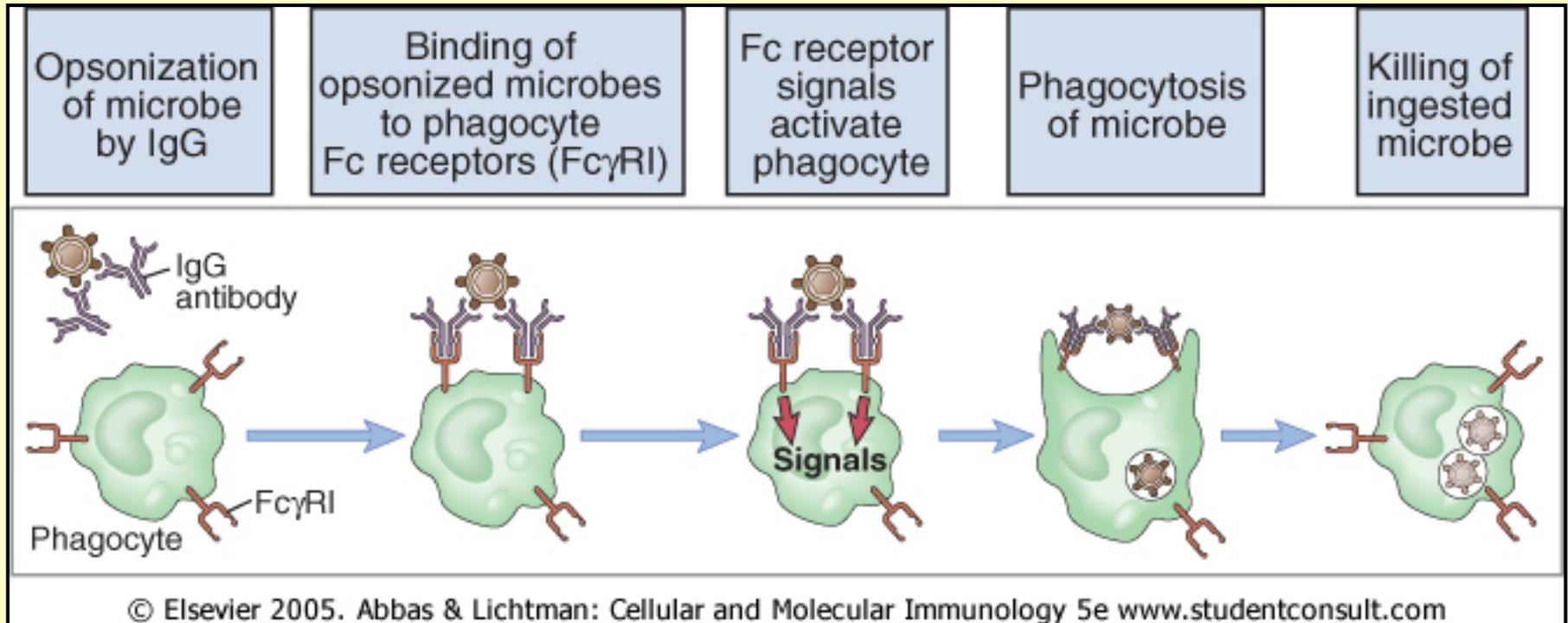
Infektionskrankheit	Impfstoff	Abwehrmechanismus
Polio	Oral attenuiertes Virus	Neutralisierung des Virus durch mukosales IgA
Tetanus, Diphtherie	Toxoid (verändertes Toxin)	Toxinneutralisierung durch systemisches IgG
Hepatitis A,B	Rekombinantes virales Hülleprotein	Virusneutralisierung durch systemisches IgG
Pneumococcus und Haemophilus Pneumonie	Konjugierte Vakzine: Bakteriell Kapselpolysaccharid mit einem Protein gekoppelt	IgM und IgG vermittelte Opsonisierung und Phagozytose. Komplementaktivierung

Impfung führt zur Bildung neutralisierender Antikörper

Infektionskrankheit	Impfstoff	Abwehrmechanismus
Polio	Oral attenuiertes Virus	Neutralisation des Virus durch mukosalen IgA
Tetanus, Diphtherie	Toxoid (verändertes Toxin)	Toxinneutralisierung durch systemisches IgG
Hepatitis A,B	Rekombinantes virales Hülleprotein	Virusneutralisierung durch systemisches IgG
Pneumococcus und Haemophilus Pneumonie	Konjugierte Vakzine: Bakteriell Kapselpolysaccharid mit einem Protein gekoppelt	IgM und IgG vermittelte Opsonisation und Phagozytose. Komplementaktivierung

Bindung an Fc-Rezeptoren der Phagozyten

Opsonisierung mit IgG, FcR Bindung



Untereinheiten von Fc γ -Rezeptoren

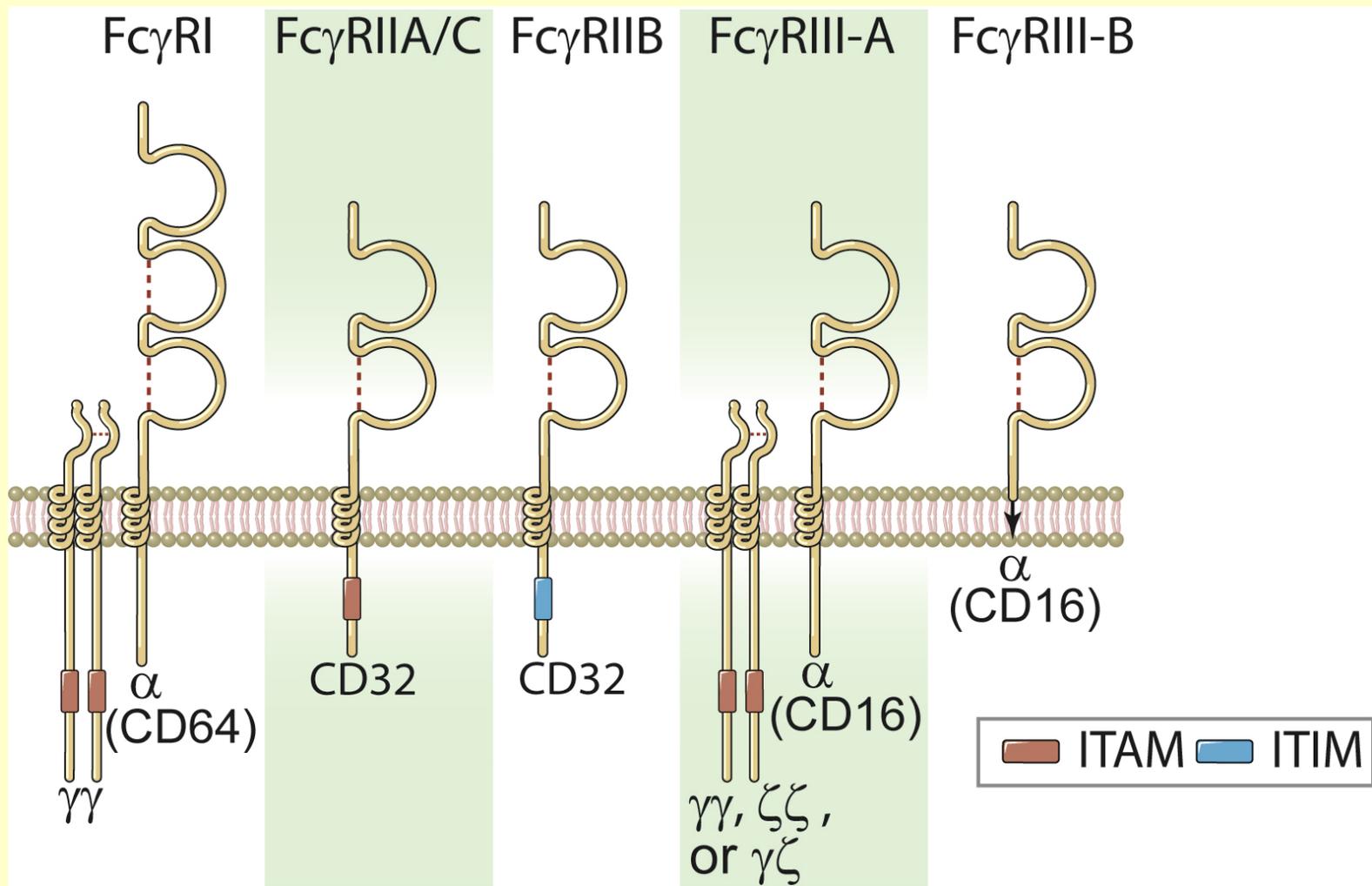


Fig. 12-3

Fc γ -Rezeptoren= IgG-Rezeptoren

hochaffine

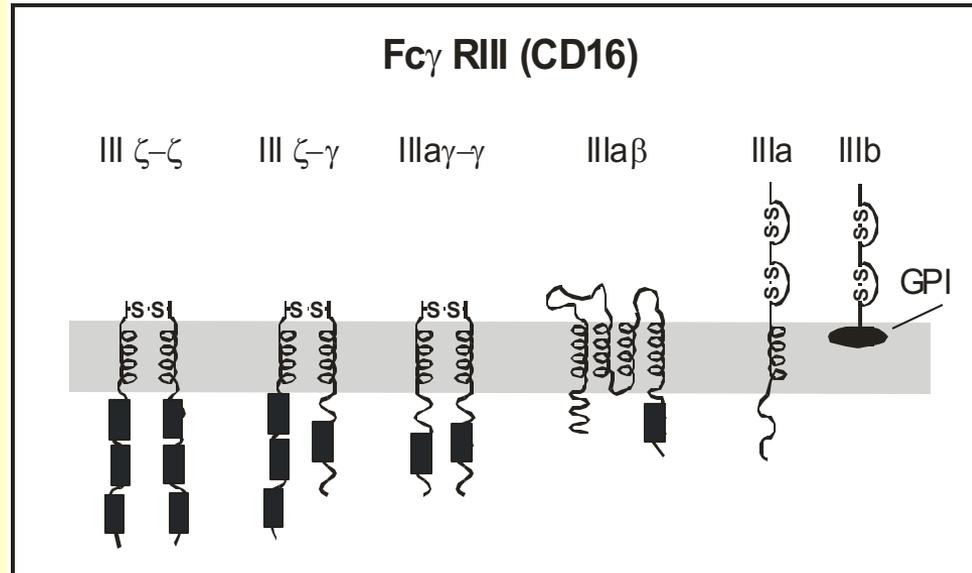
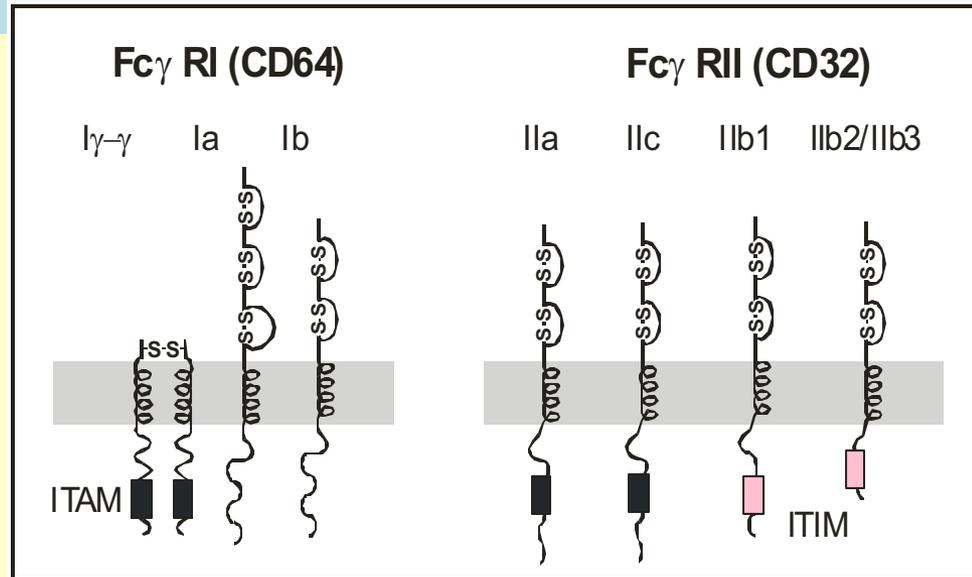
Auf Monozyten
Makrophagen
Neutrophilen
DC

→ Aufnahme
→ Stimulierung

niederaffine

Auf Monozyten
Makrophagen
LGL/NK-Zellen
T-Zellen

→ Sterbesignal



mittelaffine

Auf Monozyten
Makrophagen
Neutrophilen
Basophilen, Eo,
B-Zellen

Langerhans-Zellen

→ B-Zell-Hemmung

Fc-Rezeptoren (FcR)

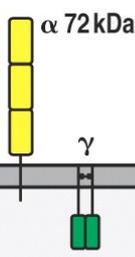
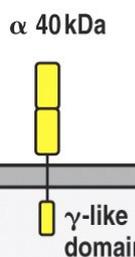
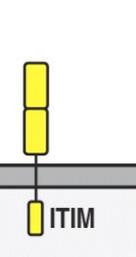
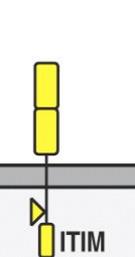
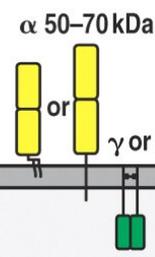
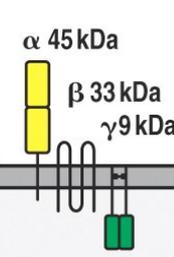
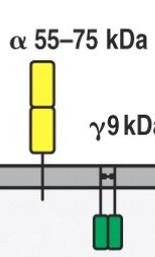
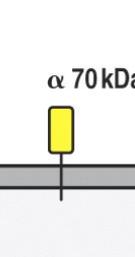
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)	Fcα/μR
Structure	 <p>α 72 kDa γ</p>	 <p>α 40 kDa γ-like domain ITIM</p>	 <p>ITIM</p>	 <p>ITIM</p>	 <p>α 50–70 kDa γ or ζ</p>	 <p>α 45 kDa β 33 kDa γ 9 kDa</p>	 <p>α 55–75 kDa γ 9 kDa</p>	 <p>α 70 kDa</p>
Binding	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgE	IgA1, IgA2	IgA, IgM
Order of affinity	$10^8 M^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	$2 \times 10^6 M^{-1}$ 1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	$2 \times 10^6 M^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	$2 \times 10^6 M^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	$5 \times 10^5 M^{-1}$ IgG1=IgG3	$10^{10} M^{-1}$	$10^7 M^{-1}$ IgA1=IgA2	$3 \times 10^9 M^{-1}$ 1) IgM 2) IgA
Cell type	Macrophages Neutrophils [†] Eosinophils [†] Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils [†] Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils [†]	Macrophages B cells
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing	Uptake

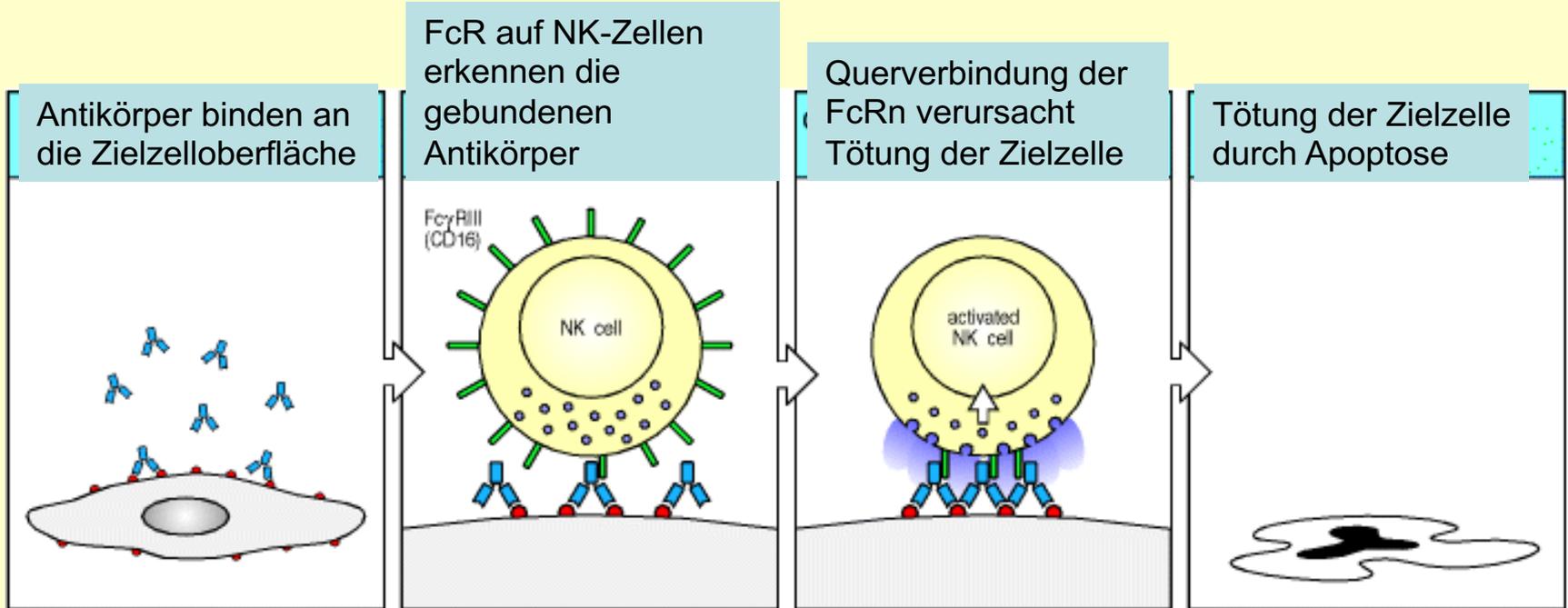
Figure 9-30 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

munobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Antikörper-abhängige zellvermittelte
Zytotoxizität =**

ADCC

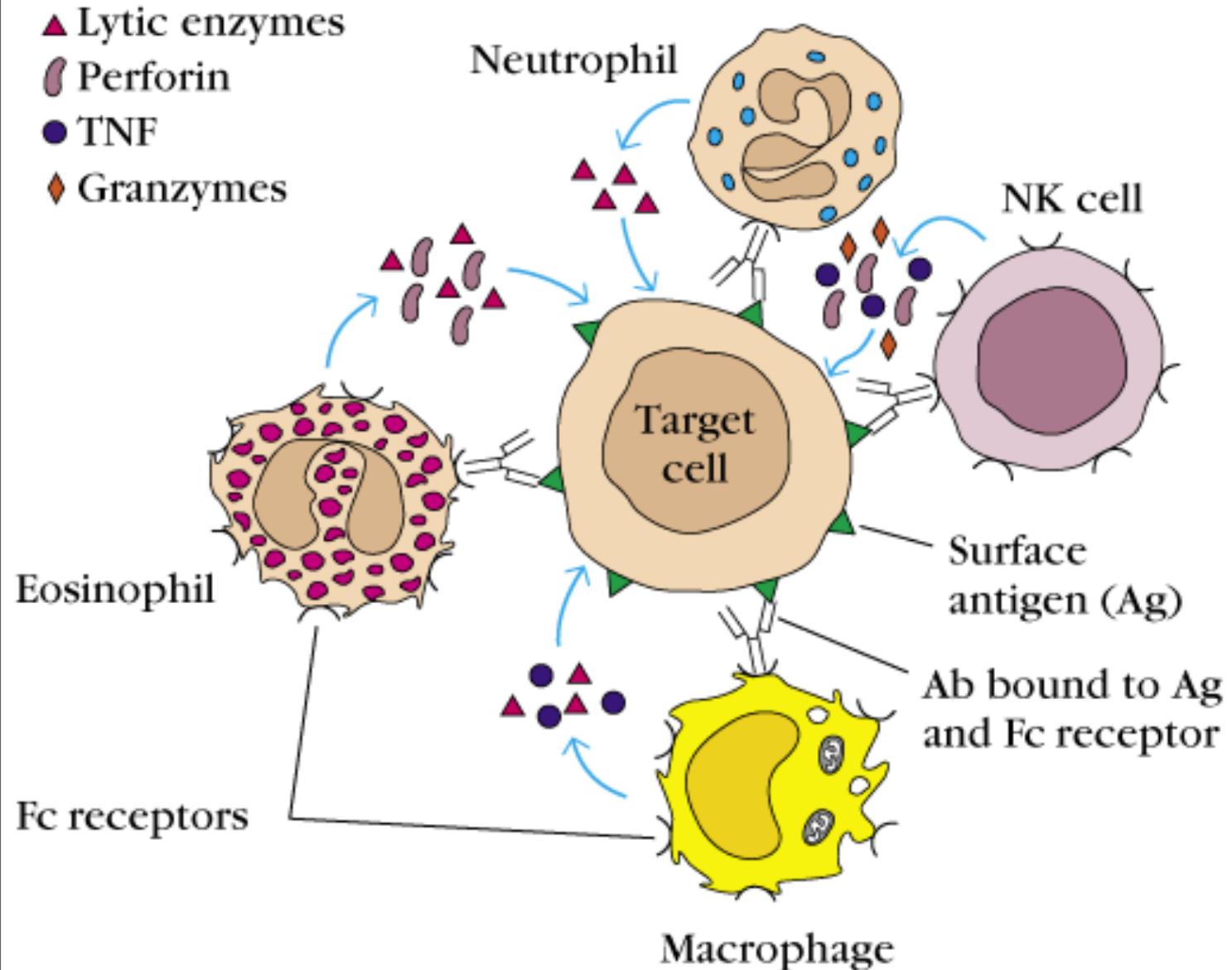
IgG-vermittelte antikörperabhängige Zytotoxizität - ADCC



Die opsonisierte Zielzelle bindet an den **Fcγ-Rezeptor-III** der Killerzelle, woraufhin der Rezeptor in die Zelle aktivierende Signale leitet.

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

ADCC



Regulation von B-Zellaktivierung mit Fc γ RIIB

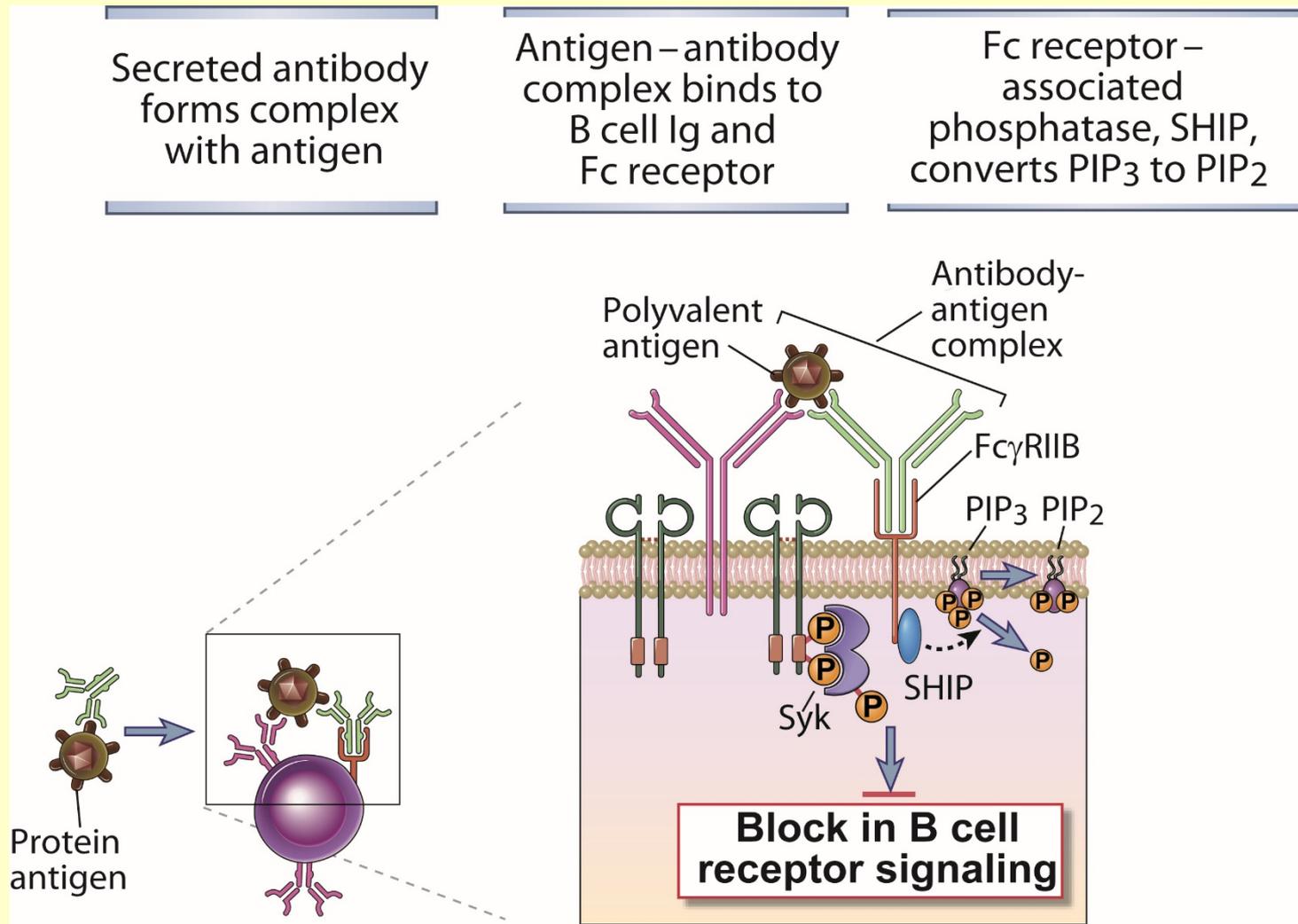
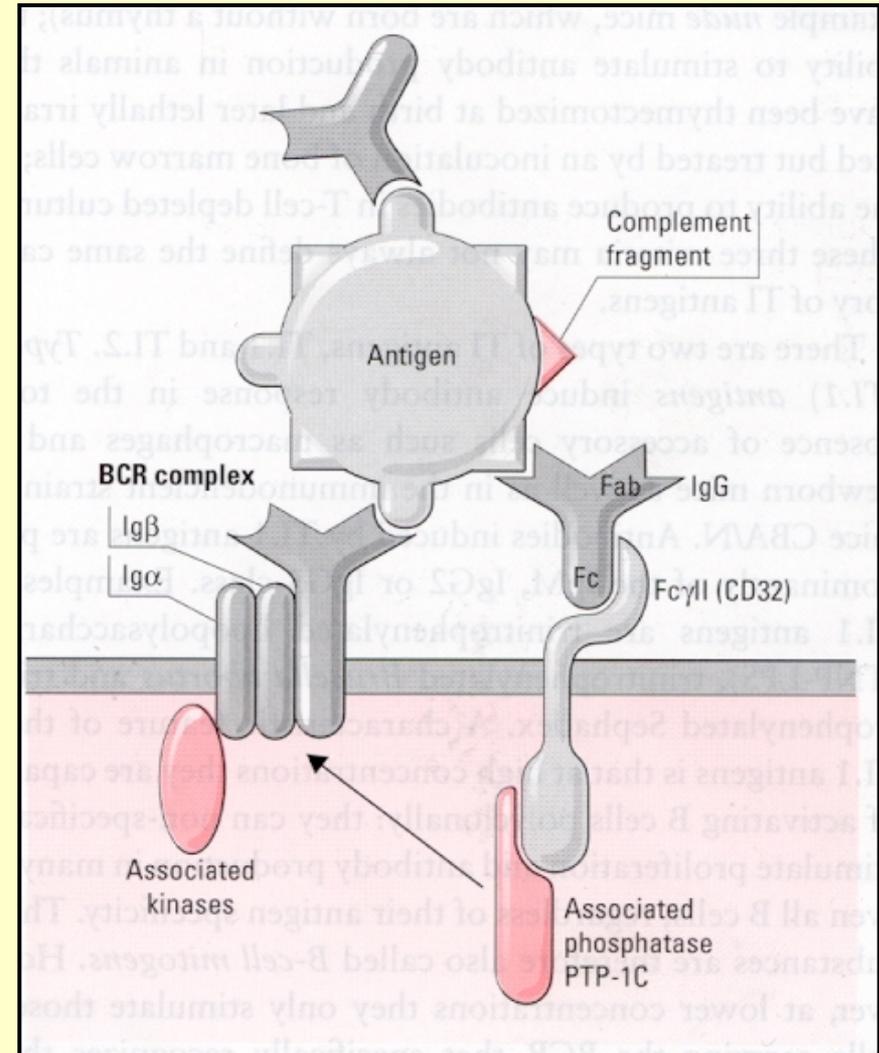


Fig. 11-21

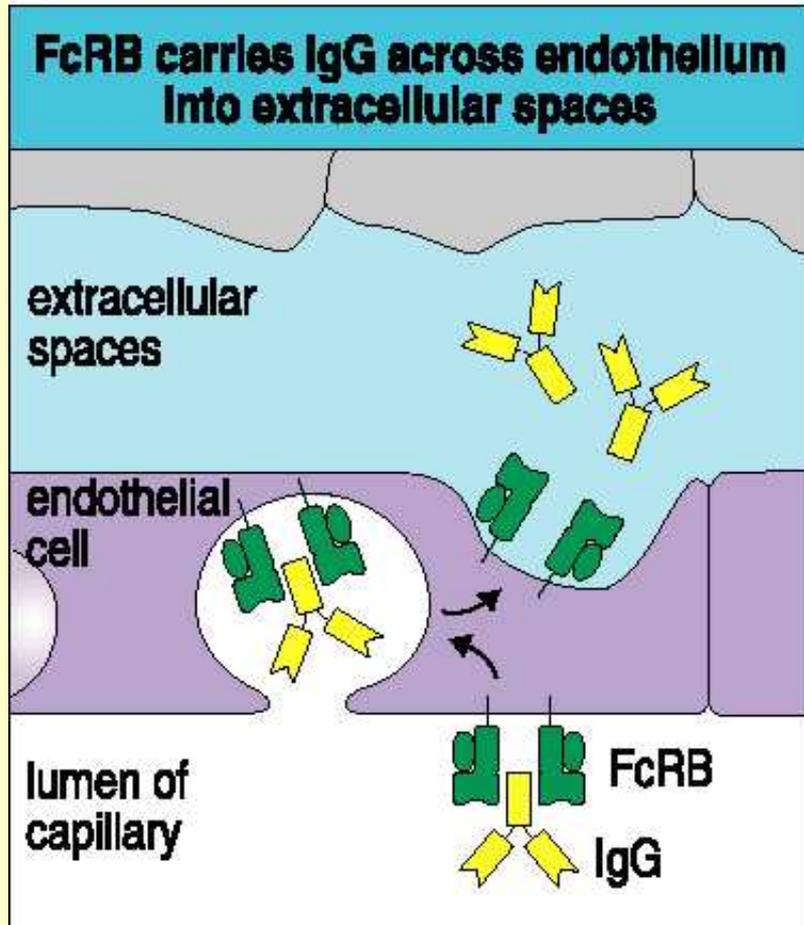
B-Zellsuppression

- **IgG-gebundenes Antigen hemmt BcR-Signalisierung durch niedrigaffine FcγR-IIb (ITIM)**
- **Antikörperüberschuss hemmt die weitere Aktivierung.**



Plazentatransfer von Immunglobulinen

Figure 11.10



-Subklassen IgG1 und IgG3

- Transzytose mit FcRn (neonatal)
auf Synzytiotrophoblasten

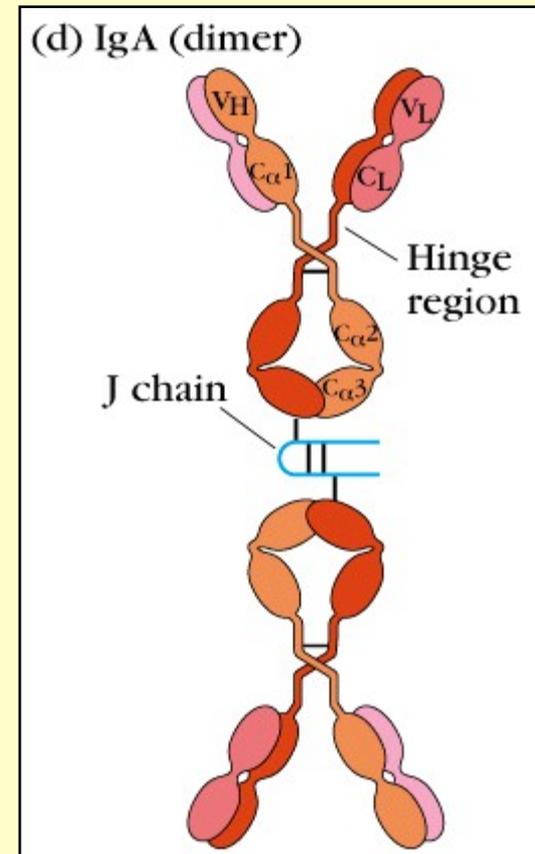
Funktion der IgA

IgA (Mw 150-600 kD,

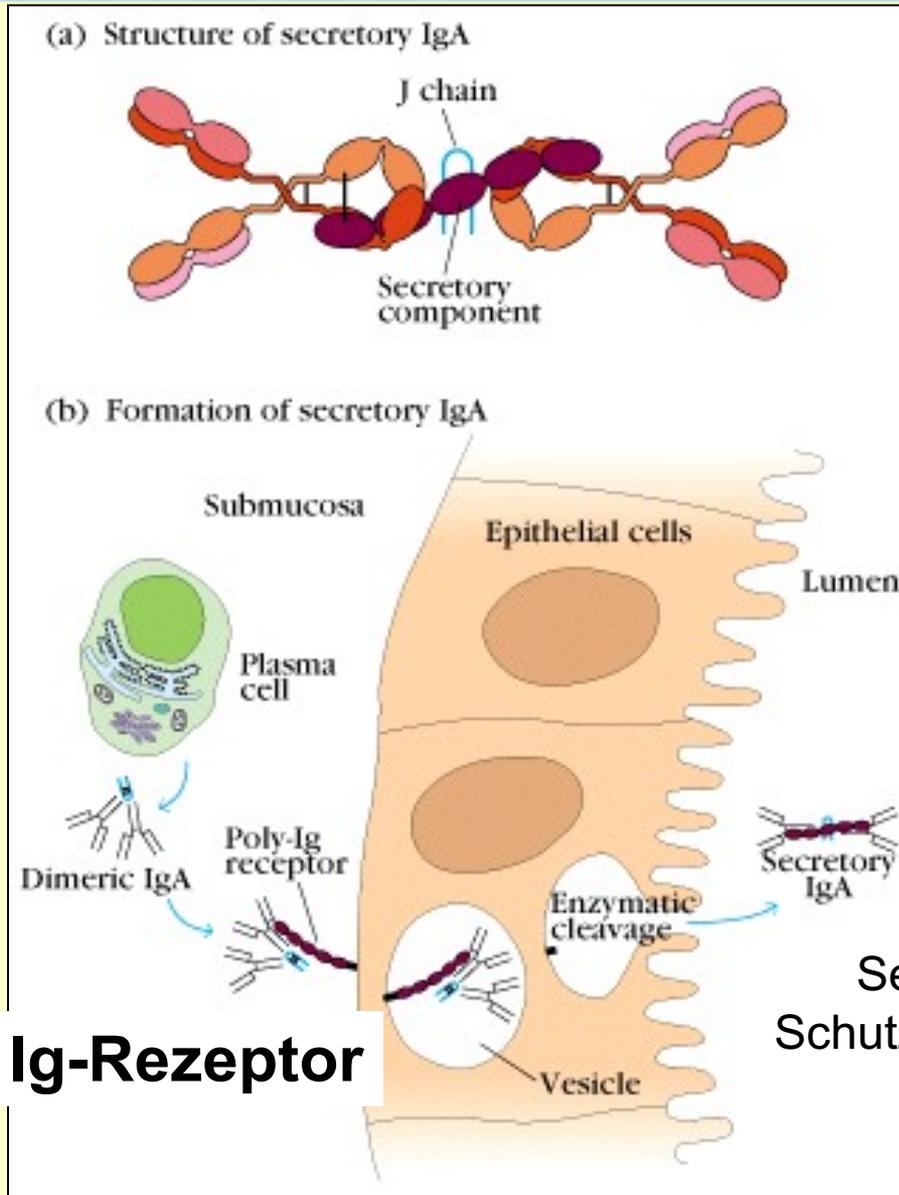
- Monomere Form in Serum (IgA1 > IgA2) - Blut
- dimere Struktur – sekretorische IgA

-> **Schleimhaut-Oberfläche**, MALT,
Muttermilch

- Funktion: Neutralisierung
- Komplementaktivierung
- Fc α R-Bindung → Phagozytose



IgM und IgA Isotypen können mit Poly-Immunglobulin-Rezeptoren durch Epithelzellen auf die Mukosaoberfläche transportiert werden



Transepithelialer Transport der IgA-Dimere

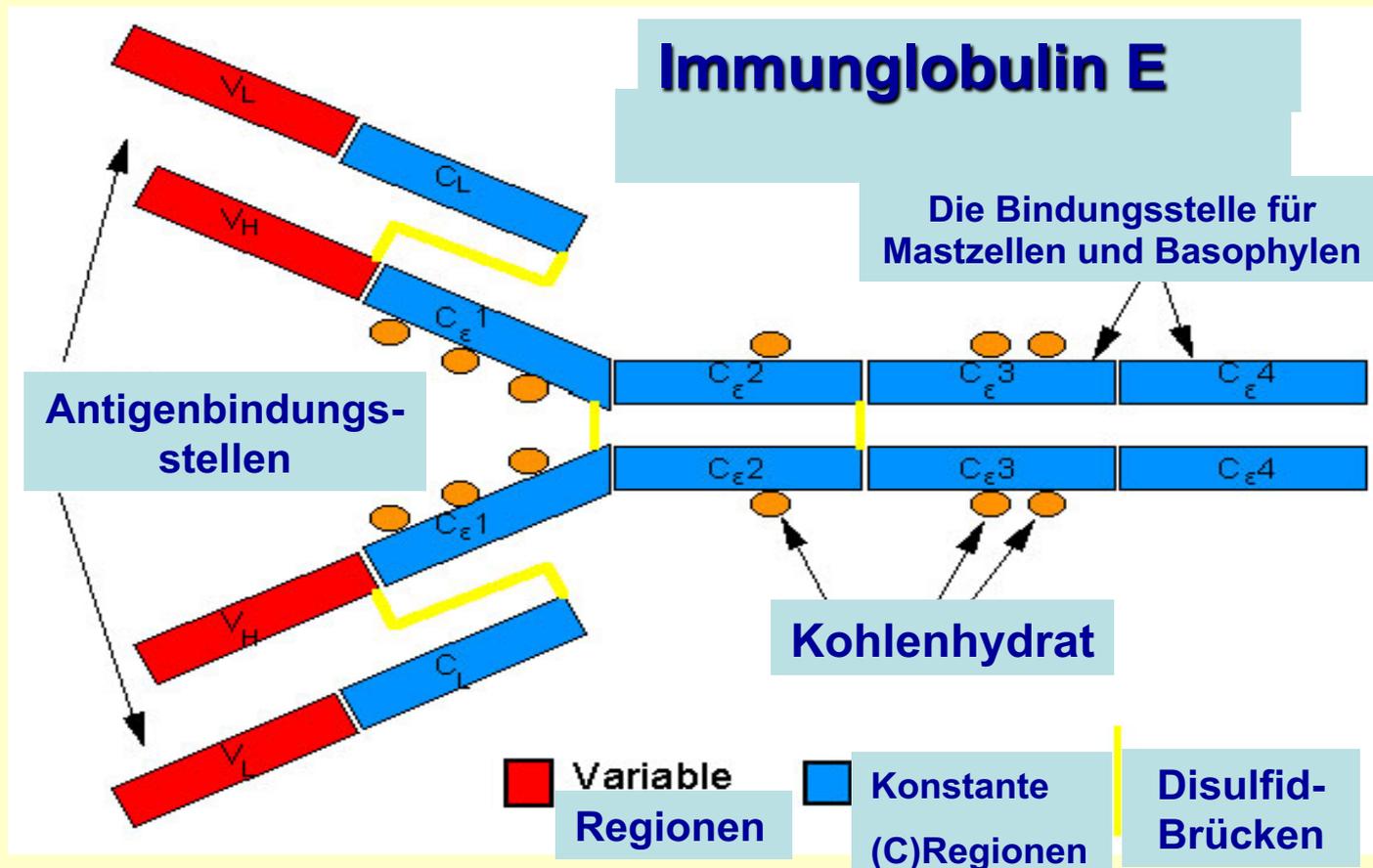
Schützt IgA vor Abbau

Sekretorische Komponente → Schutz gegen proteolytische Enzyme

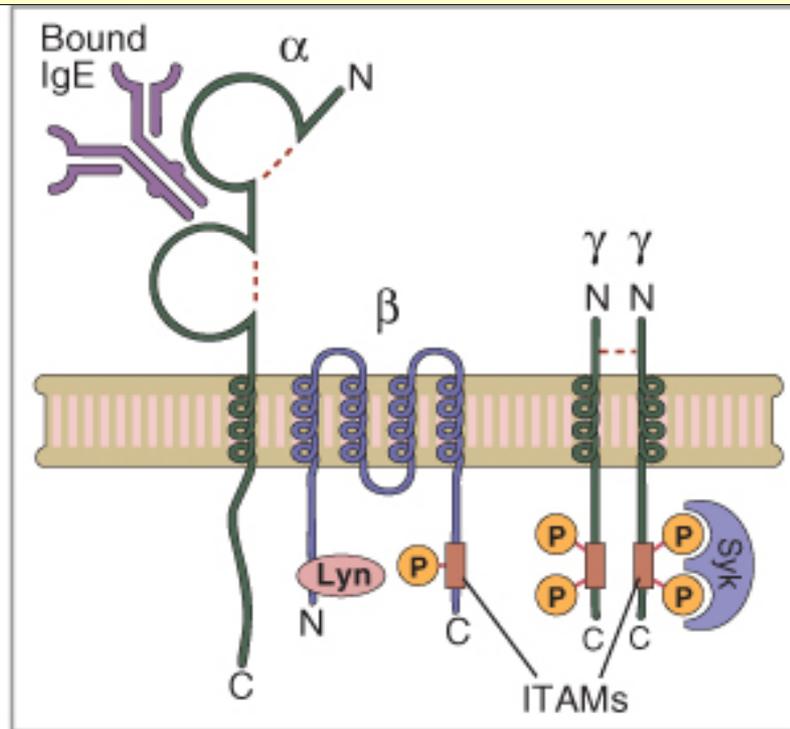
Polymere Ig-Rezeptor

IgE (Mw 190 kD)

- Blut und Lymphe (bindungsfähig an Basophyle oder Mastzellen)
- Abwehr gegen **Parasiten**
- verursacht **allergische Reaktionen**



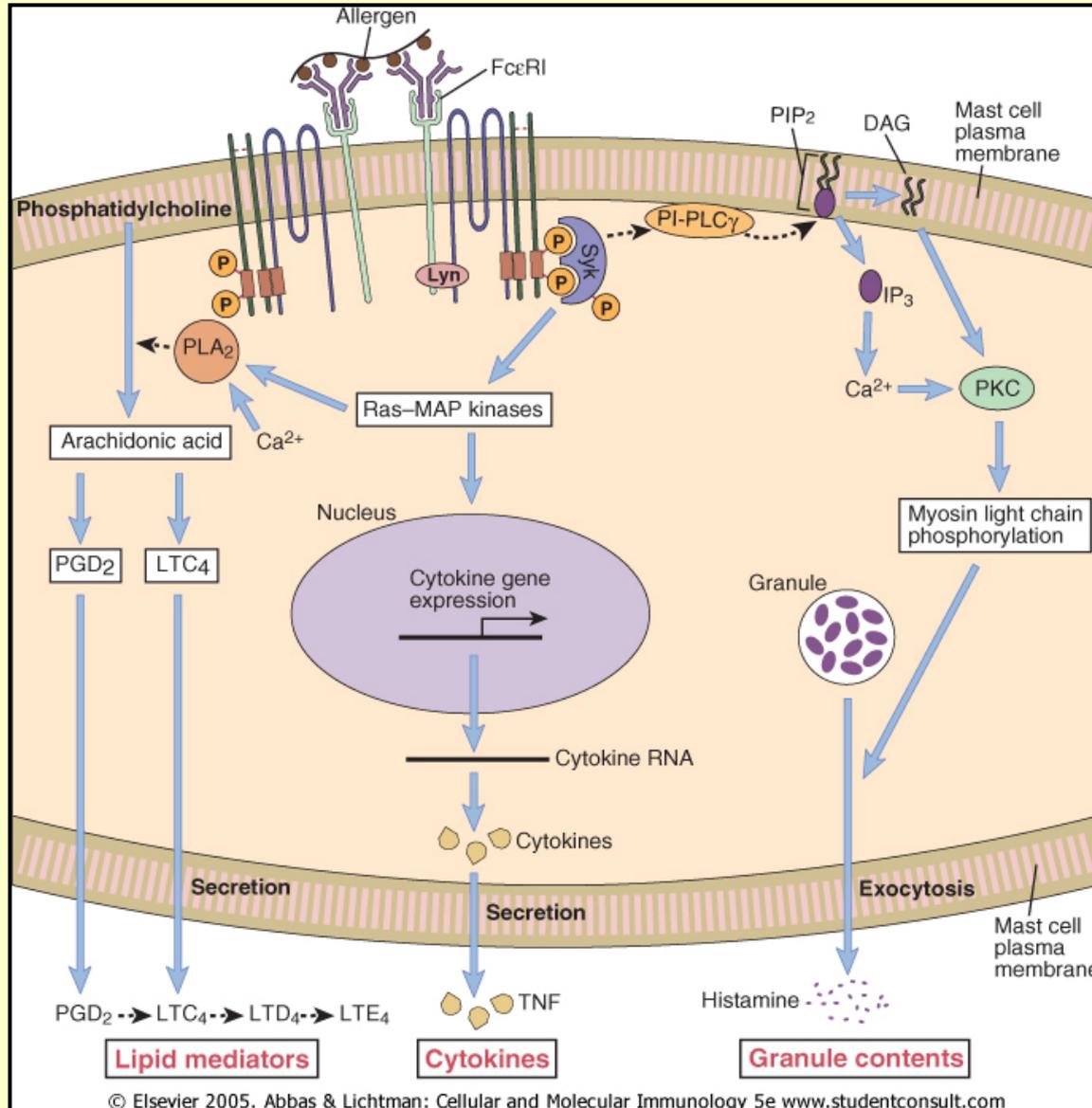
Fc ϵ -Rezeptor



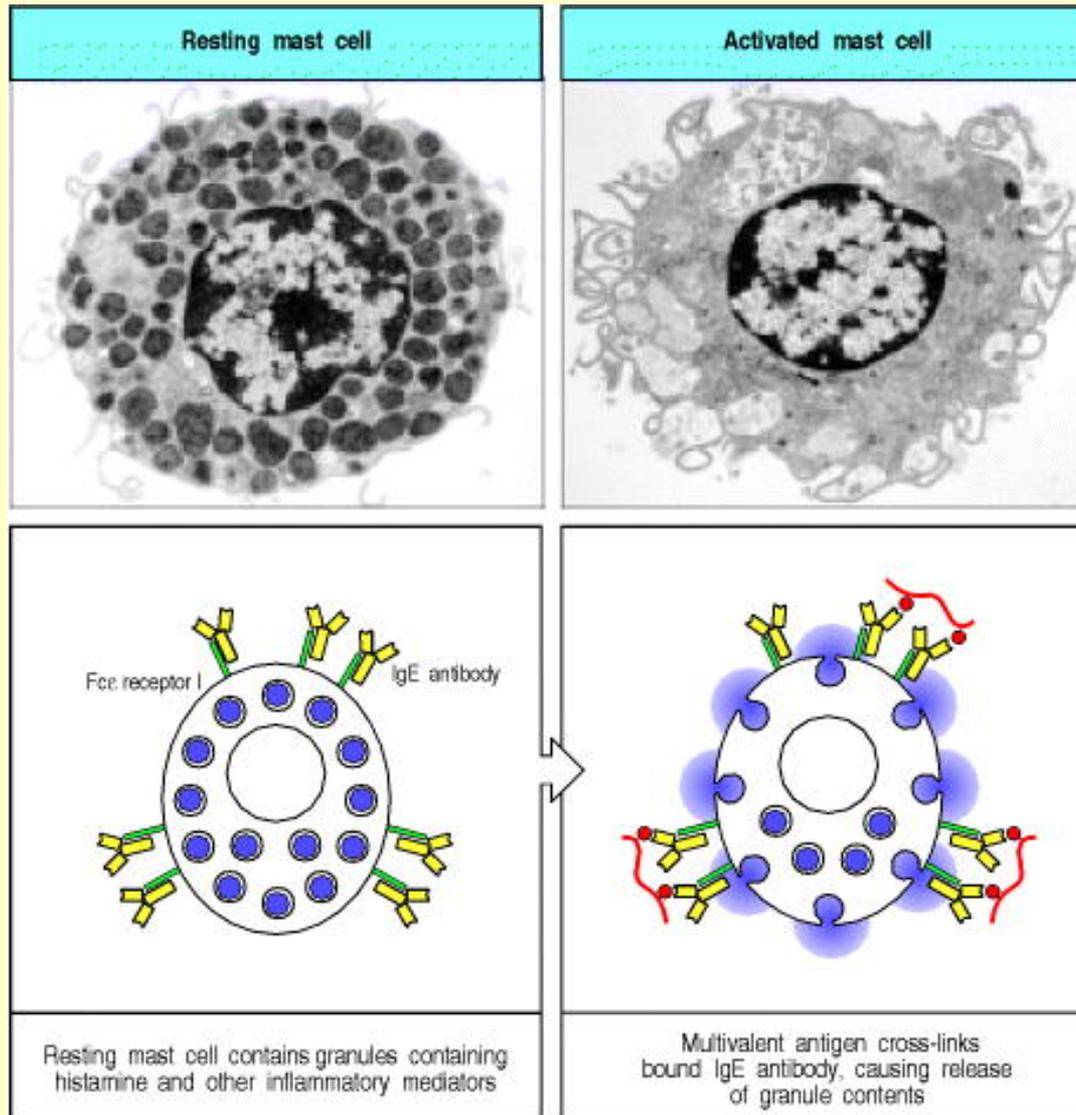
Mastzellen,
Eosinophile
Basophile
Monozyten
Langerhans-Zellen
DC

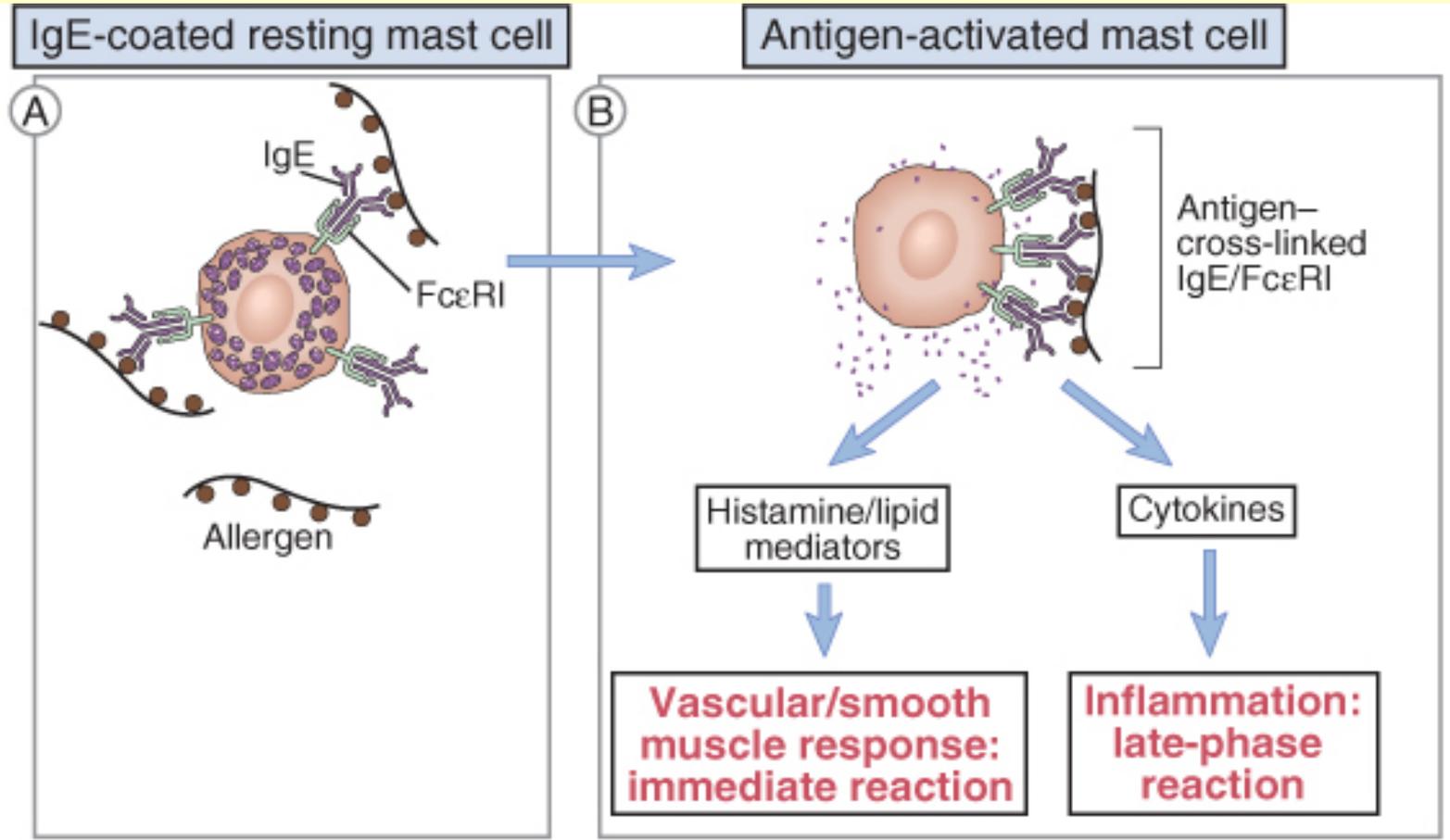
→ Freisetzung von
Granula

Die IgE-Rezeptor Kreuzvernetzung über gebundene IgE führt zur Aktivierung von Mastzellen

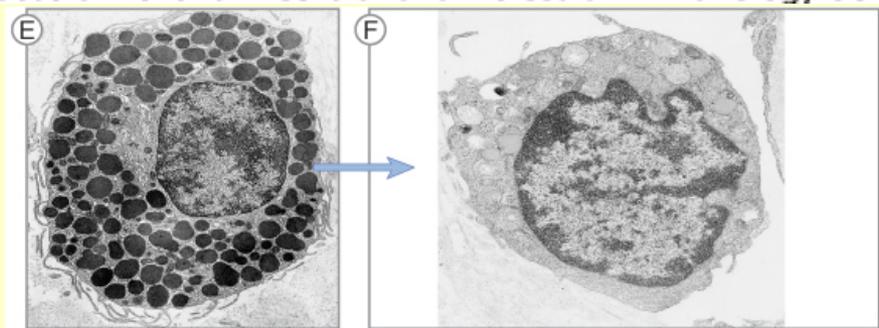


Die Vernetzung von FcεR-gebundenen IgE-Antikörpern auf Mastzellen führt zur Freisetzung entzündungsspezifischer Mediatoren



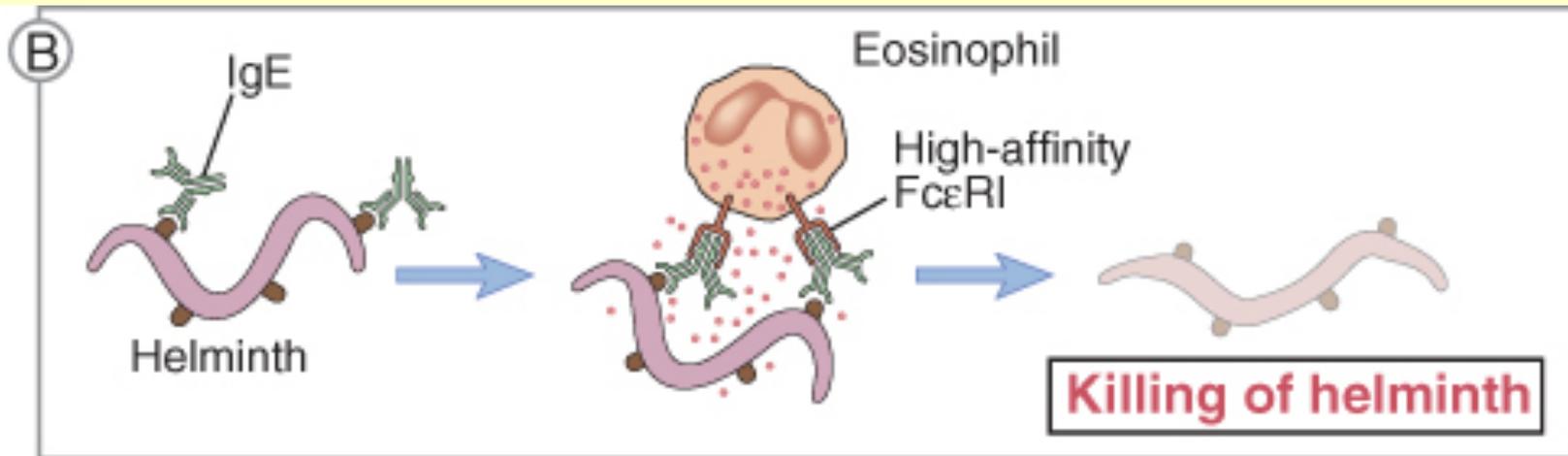


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



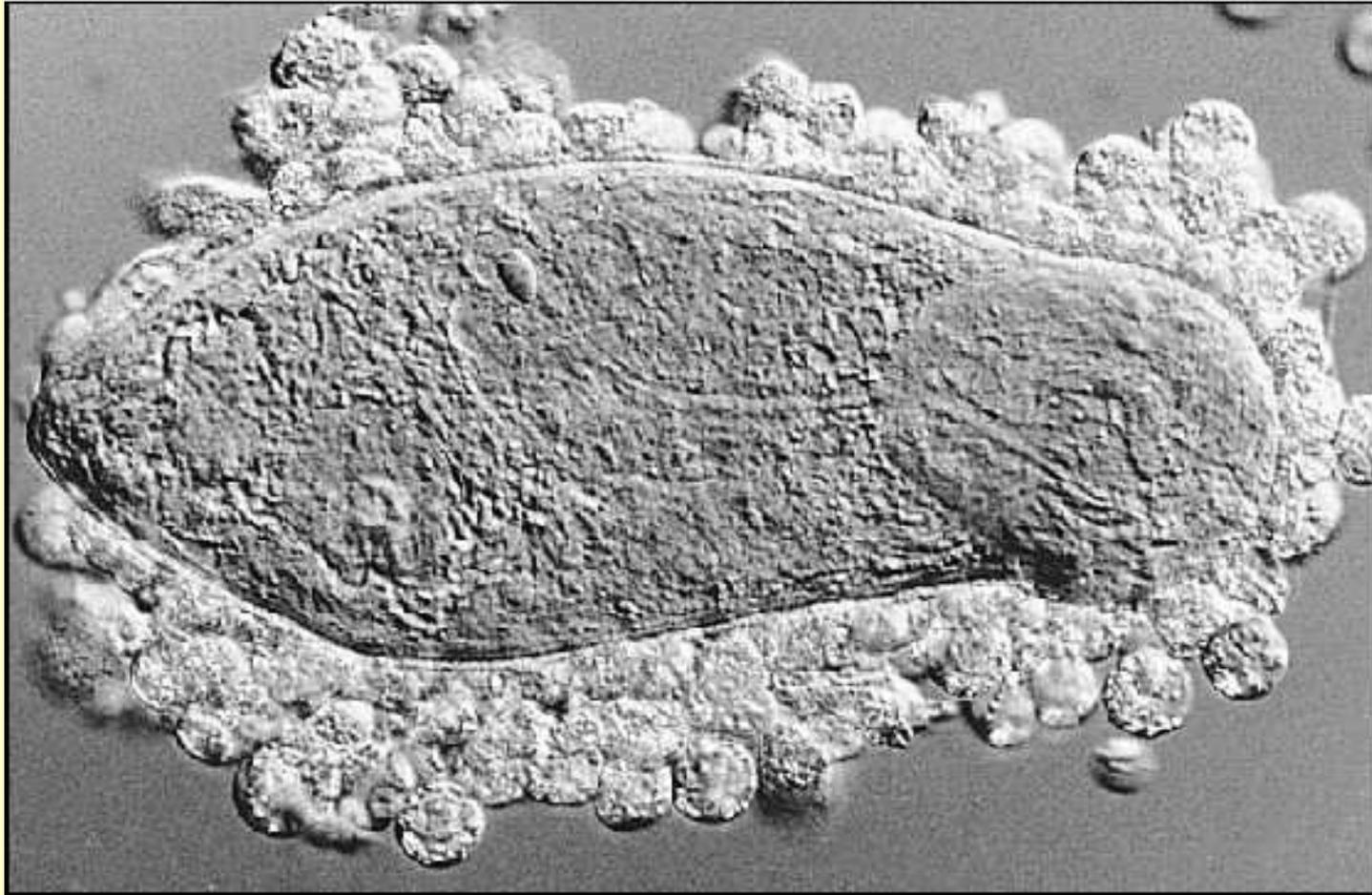
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

IgE - vermittelte ADCC



Mit IgE umhüllte Parasiten aktivieren eosinophile Granulozyten um ihre toxische Granula freizusetzen

Figure 7.25



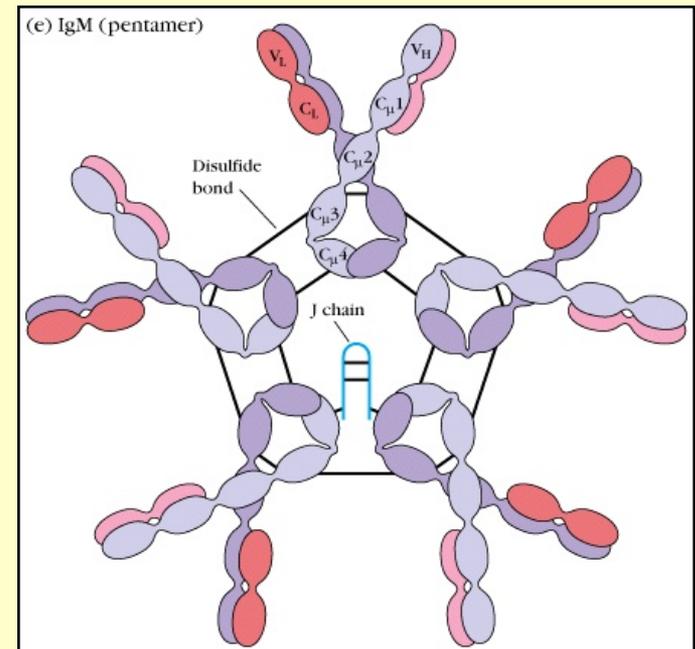
Funktionen der IgM

IgM Mw 900 kD

- **pentamere** Struktur - Blut, Lymphe
- auf der Zelloberfläche: **monomere** Struktur, existiert als **B-Zell-Rezeptor**
- bei der primären Immunantwort zuerst erscheinender Antikörper

Funktion:

- Neutralisierung (agglutination)
- Komplementaktivierung,
- Schutz der Schleimhäute



IgG und IgM Antigen-Antikörper-Komplexe aktivieren das Komplementsystem

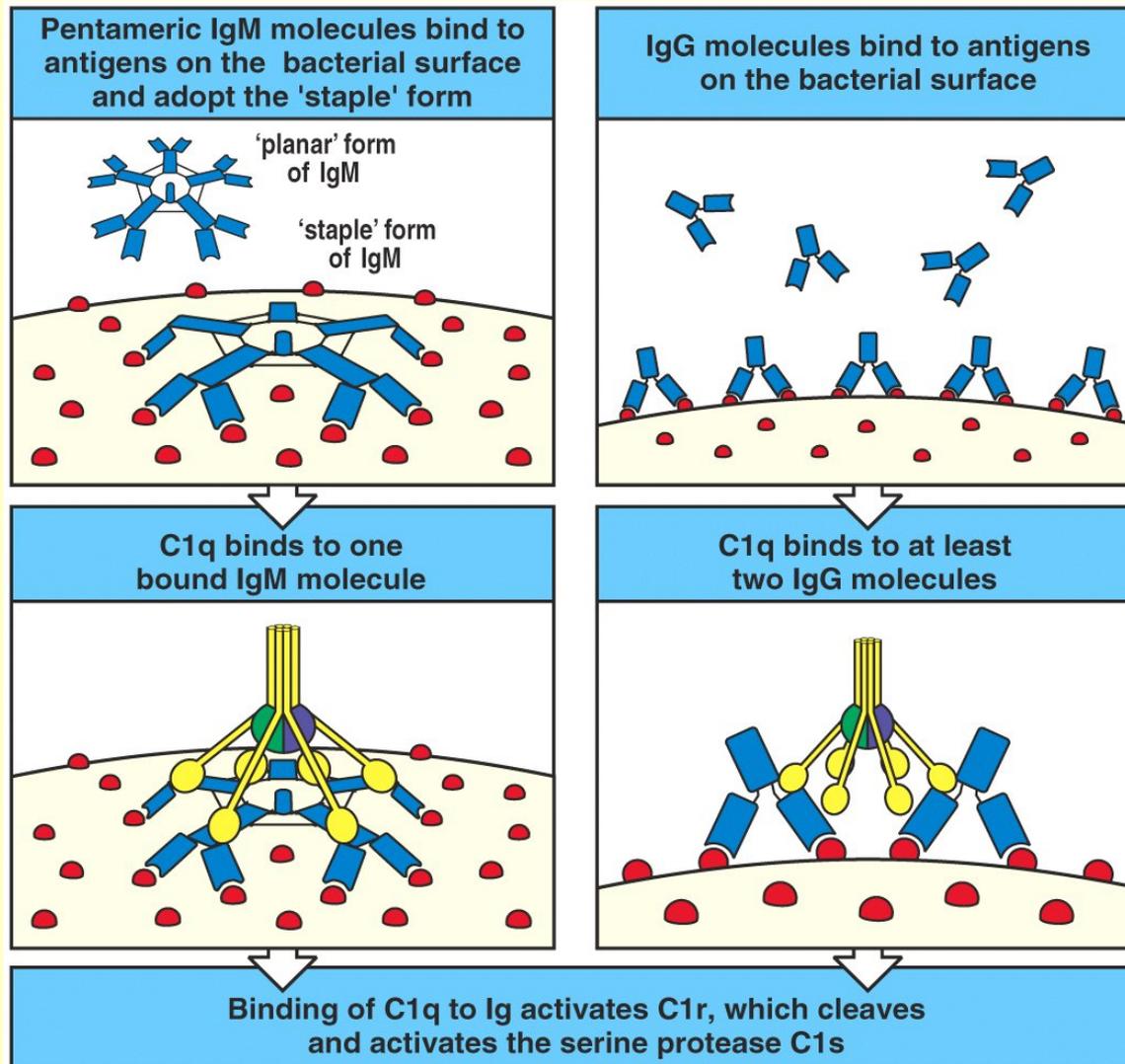


Figure 9-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)