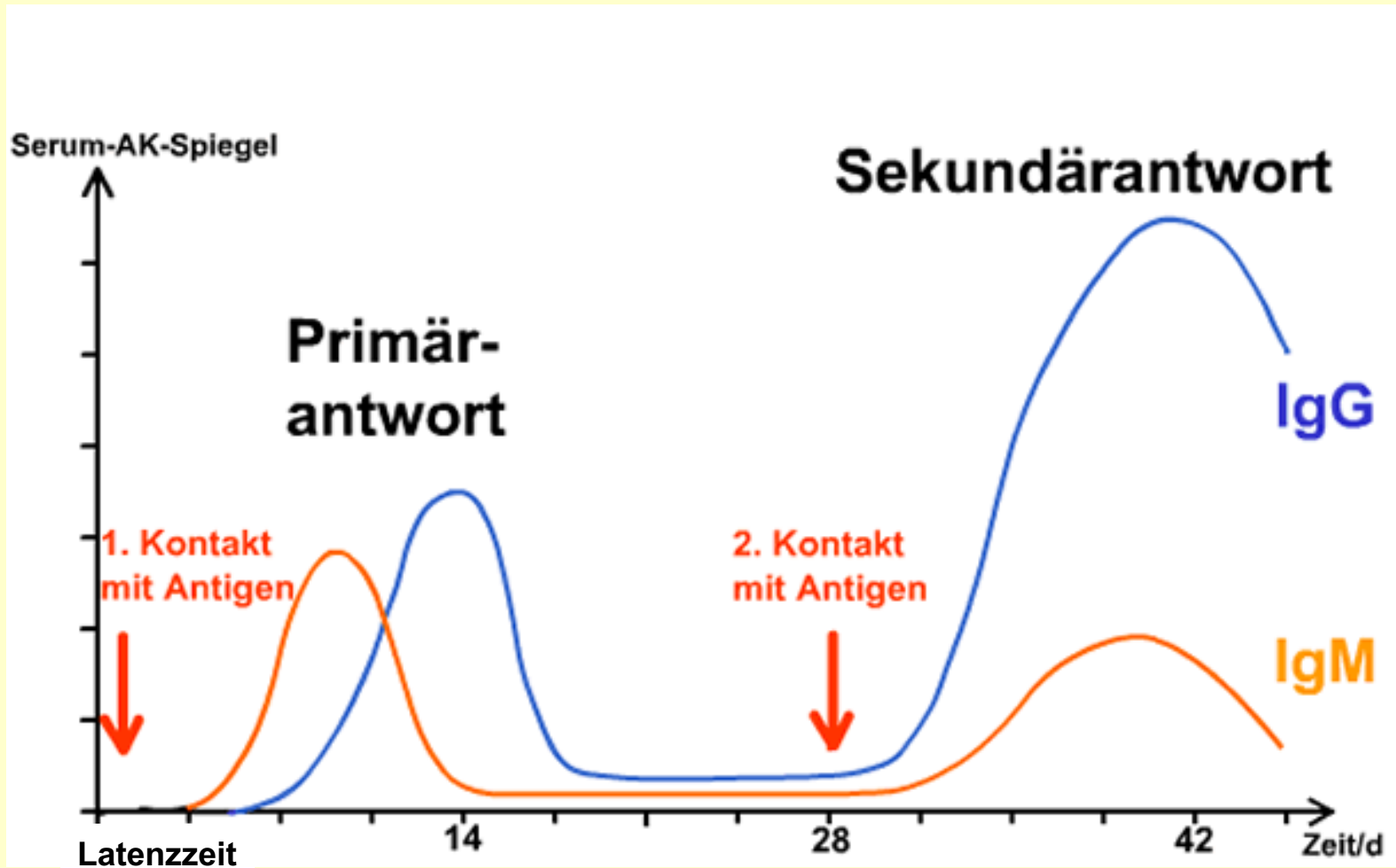


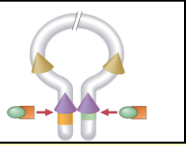
Grundlagen der Immunologie

17. Vorlesung

Ausbildung des immunologischen
Gedächtnisses: Vergleich der primären und
sekundären Immunantwort

Kinetik der humoralen Immunantwort





Nur T-abhängige (TD) Antigene induzieren Gedächtnis

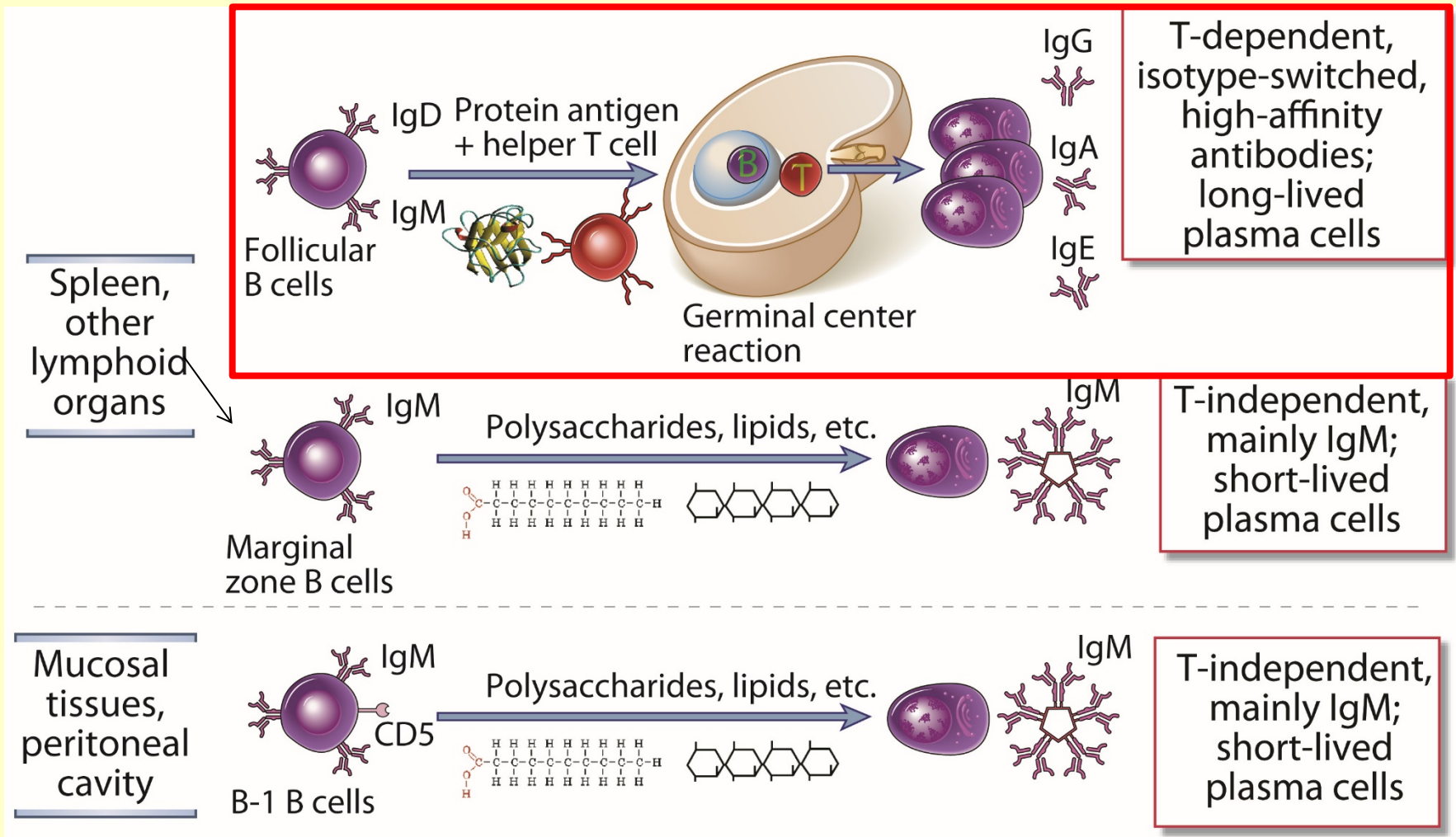
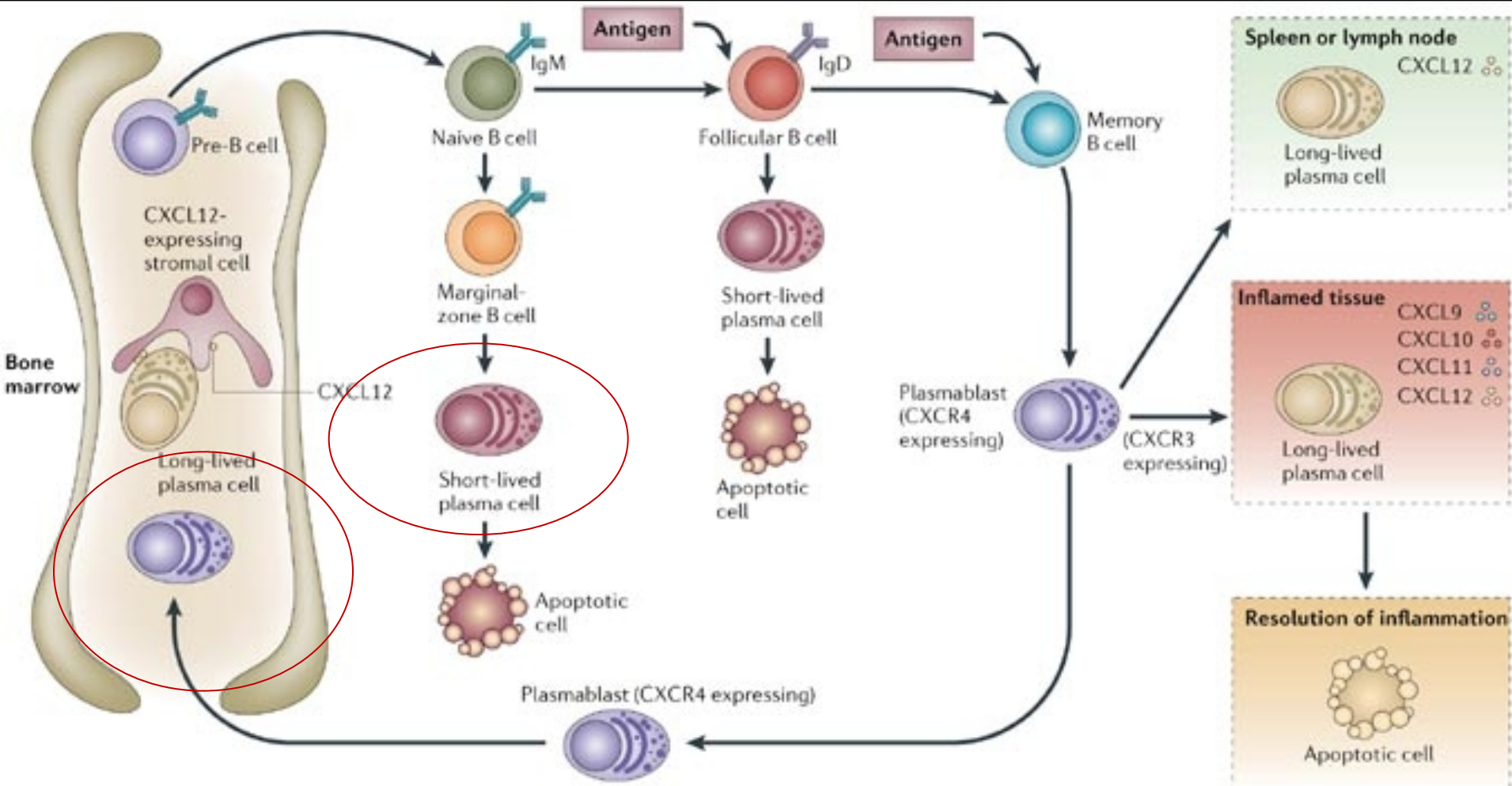
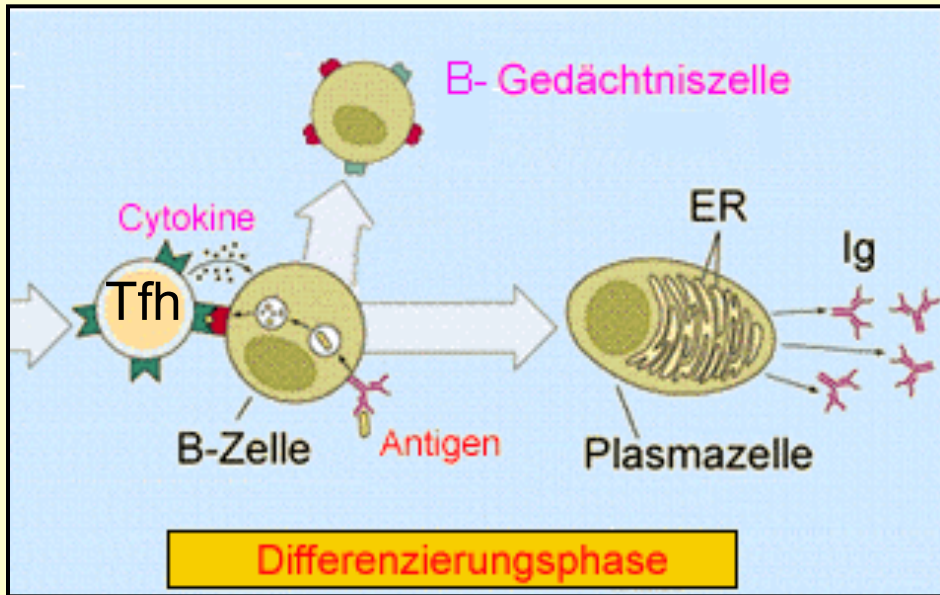


Fig. 11-3

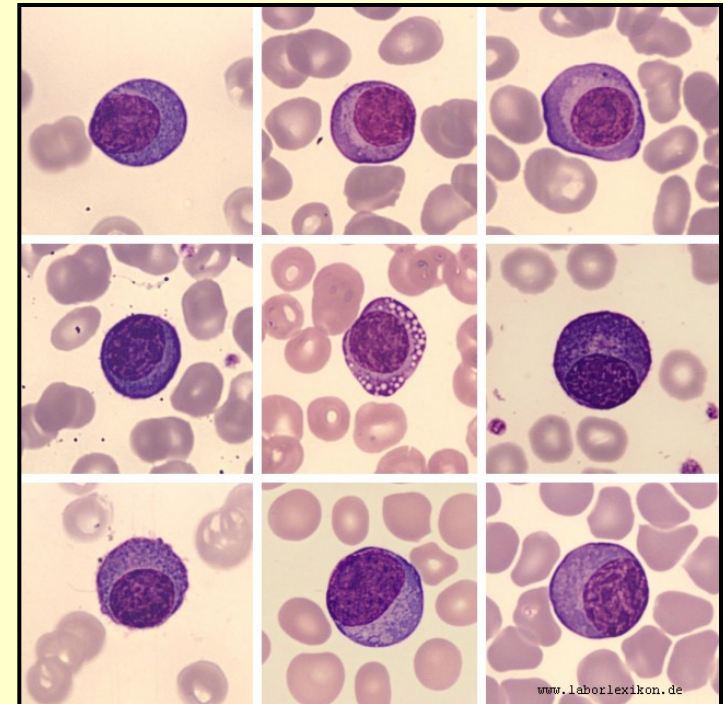


Plasmazellen



Zytokine: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13...
CD40L-CD40 Signal

Plasmazellen: CD38++



Where?

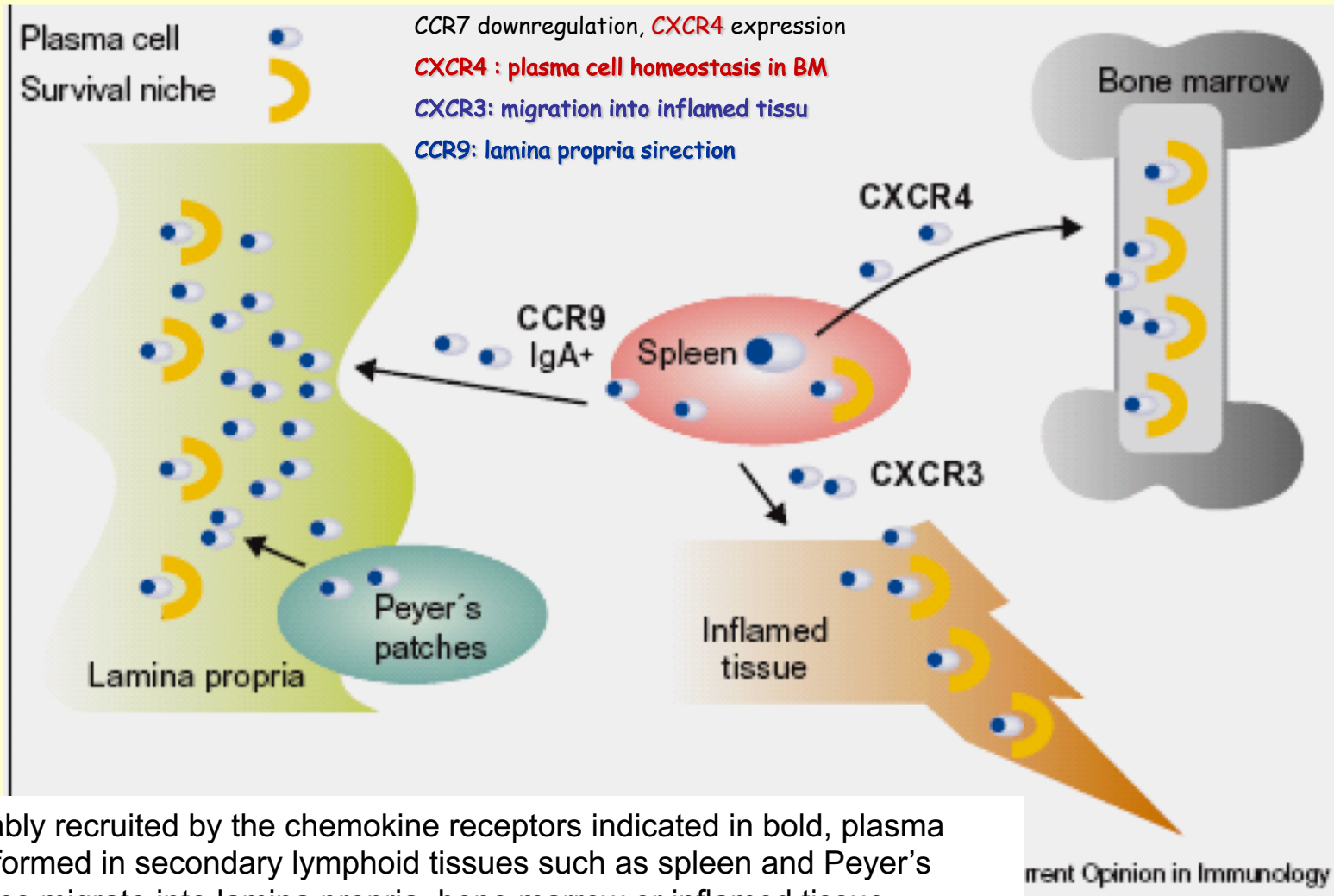
Bone marrow perivascular sinus

Mucosa Lamina Propria

Spleen red pulp

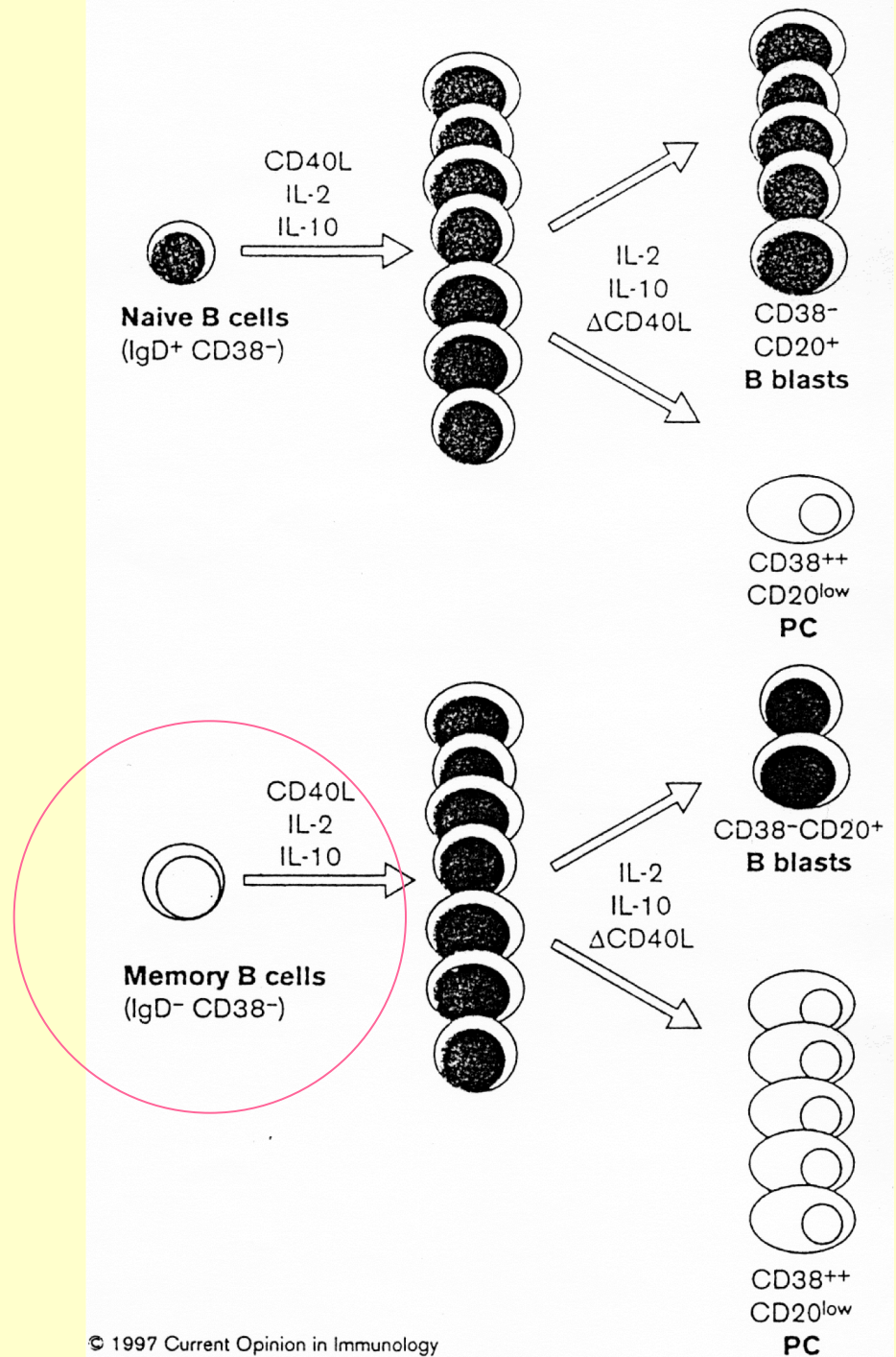
Lymph node medulla

Orte der Plasmazell Überleben

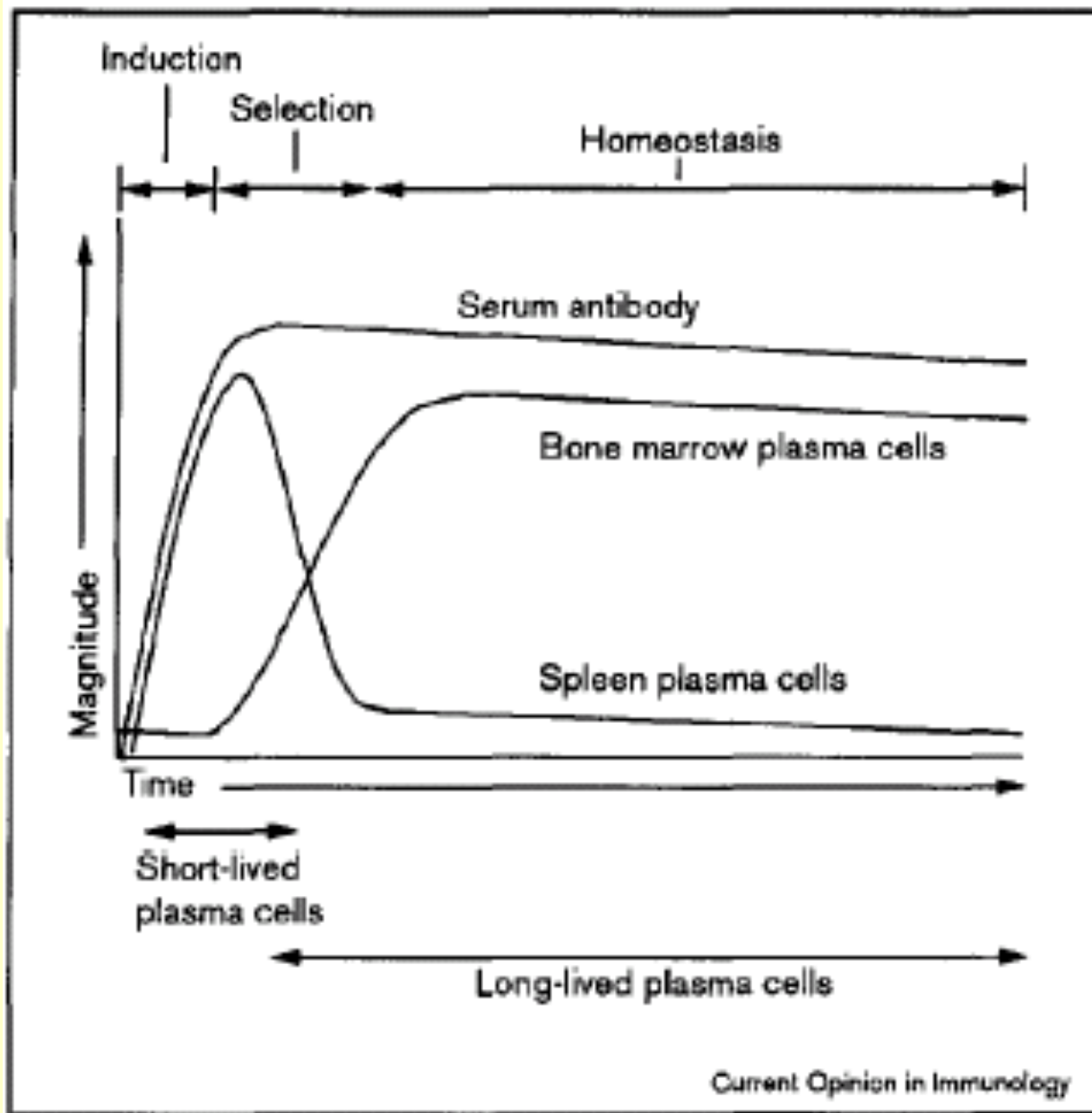


Probably recruited by the chemokine receptors indicated in bold, plasma cells formed in secondary lymphoid tissues such as spleen and Peyer's patches migrate into lamina propria, bone marrow or inflamed tissue.

In the secondary, memory response mostly plasma cells differentiate from memory B cells (5x). In the primary response more B blasts and memory B cells are formed



Langlebige Plasmazellen



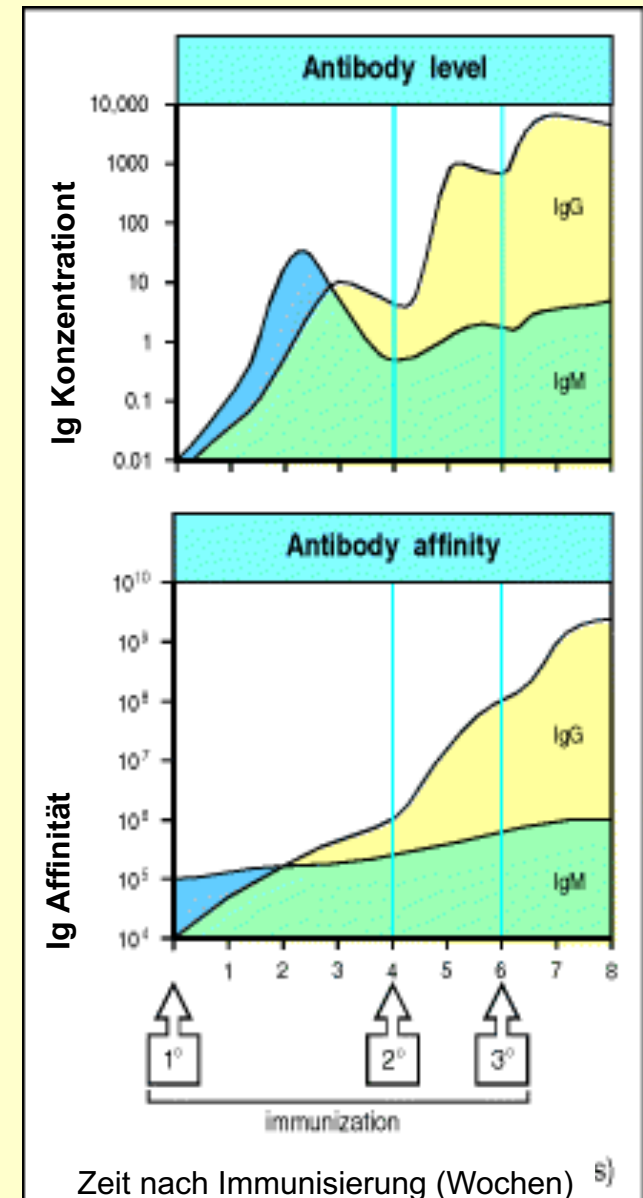
Die wichtigste Folge einer adaptiven Immunantwort ist die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses

Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärreaktion:

- B-Zellen exprimieren und sezernieren geänderte Ig-Isotypen (IgM, IgD → IgG, IgA) mit hoher Affinität in größerer Menge
- Andere Zellen (APC, Gedächtniszelle) antworten.
- Die Kinetik der Antwort ist geändert

Das Ergebnis:

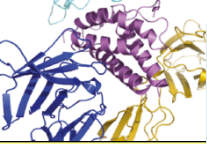
- Sekundäre, tertiäre Immunisierung → Schnellere und effektivere Immunantwort gegen das gleiche Antigen



Vergleich der primären und sekundären Antikörperantwort

	Primärreaktion	Sekundärreaktion
Antwortender Zelltyp	Naive B-Zelle	Gedächtniszelle
Häufigkeit spezifischer B-Zellen	1:10⁴ – 1:10⁵	1:10³
Isotyp der gebildeten Antikörper	IgM>IgG	IgG, IgA
Latenzzeit nach der Immunisierung	4-7 Tage	1-3 Tage
Affinität der Antikörper	gering	hoch
Somatische Hypermutation	gering	hoch
Menge der Antikörper	weniger	100-1000x höher

Eigenschaft	Naive B-Zelle	Gedächtnis-B-Zelle
Oberflächmolekül	IgM, IgD	IgG oder IgA oder IgE >IgM
Komplementrezeptoren	wenig	hoch
Anatomische Lokalisation	Milz	Lymphknoten, Knochenmark, Milz
Lebensdauer	kurz	lang
Rezirkulation	Ja (L-Selektin -HEV)	Ja (Gewebe)
BcR Affinität	niedrig	hoch
Adhäsionsmolekül	ICAM-1 wenig	viel



Effektor und Gedächtnis T-Zellen

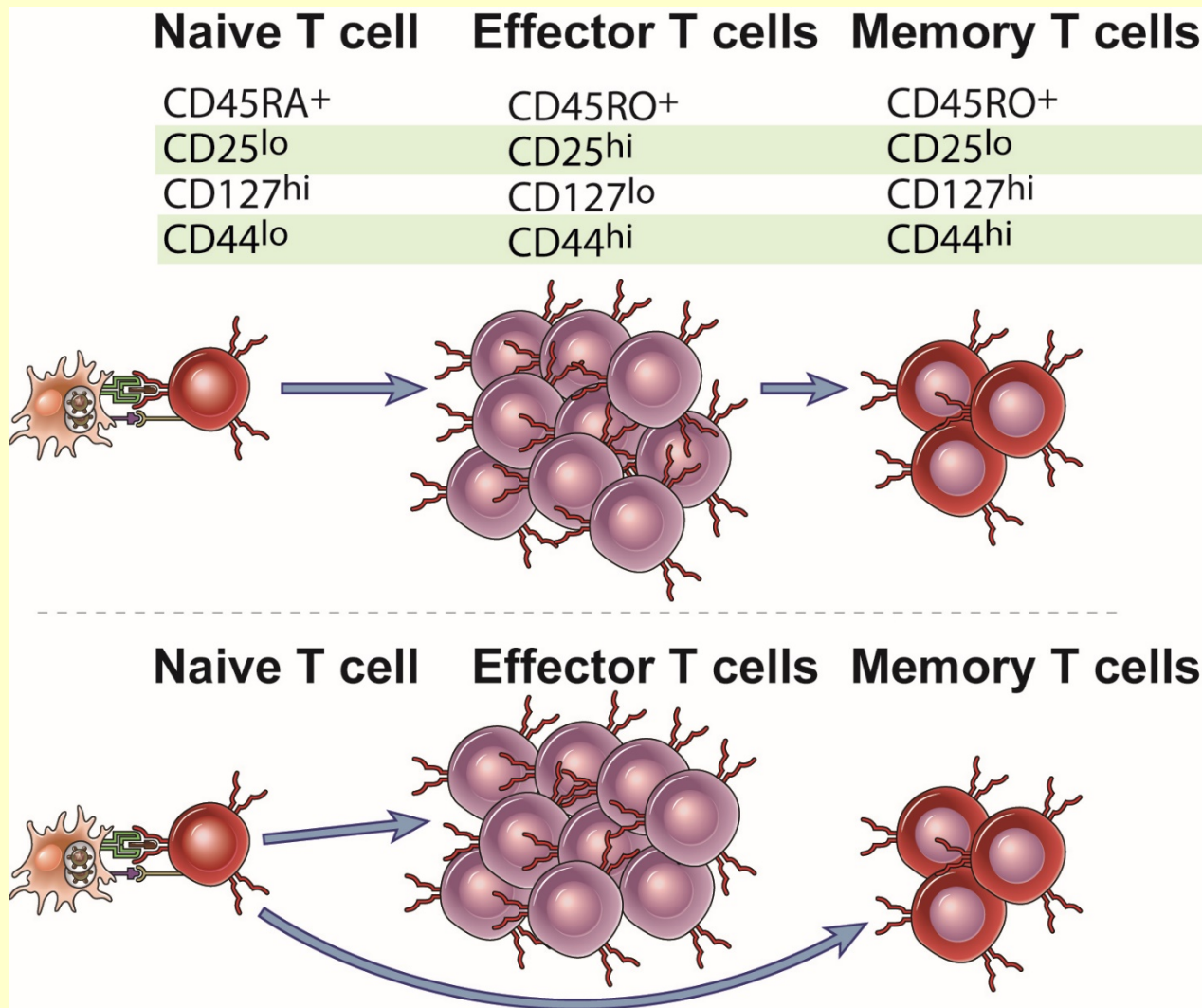
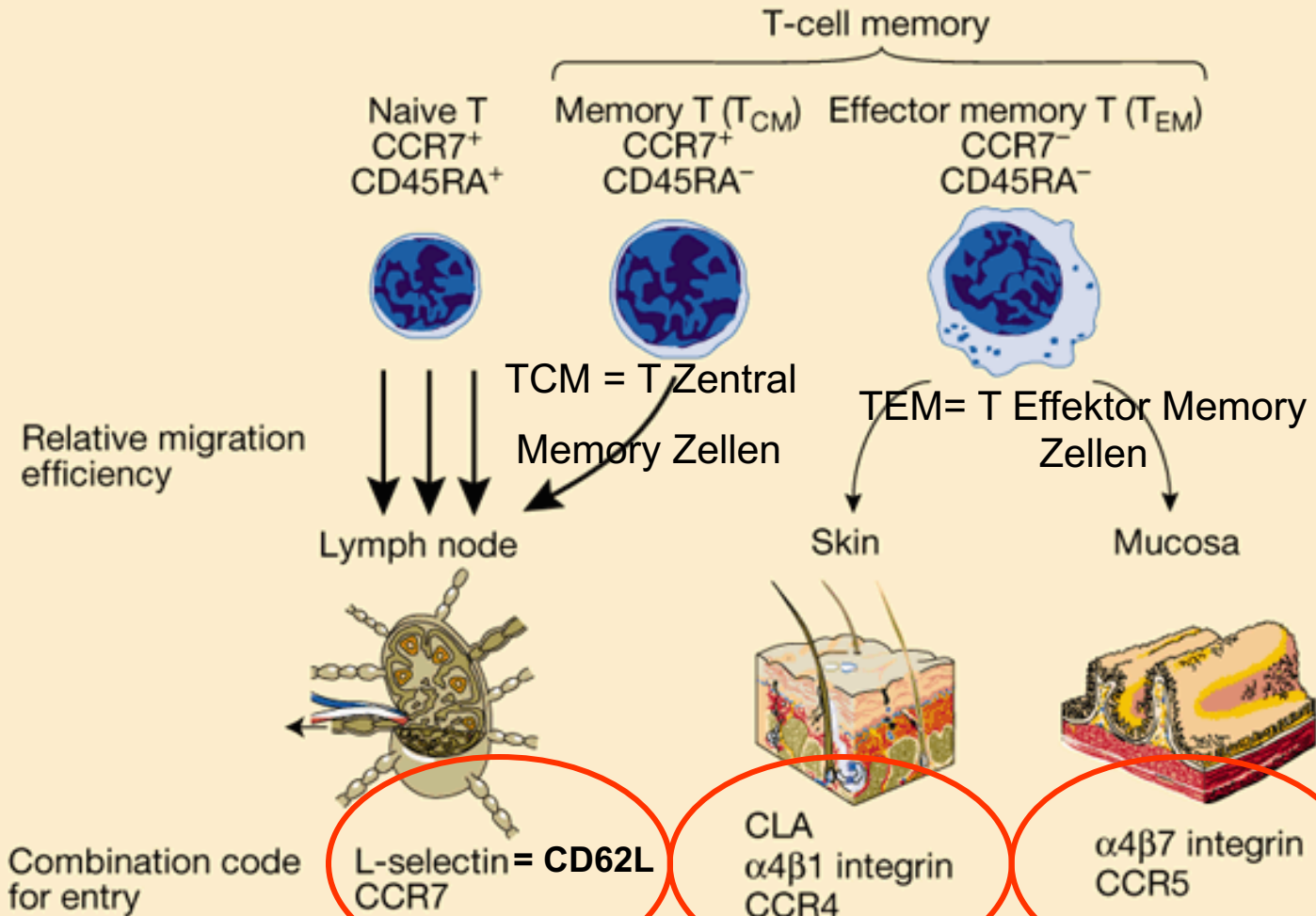


Fig. 9-19

Gedächtnis ist systemisch



Überleben von Antigen-spezifisch Gedächtnis CD62L^{hi}CD8⁺ T-Zellen nach Influenzavirus Infektion

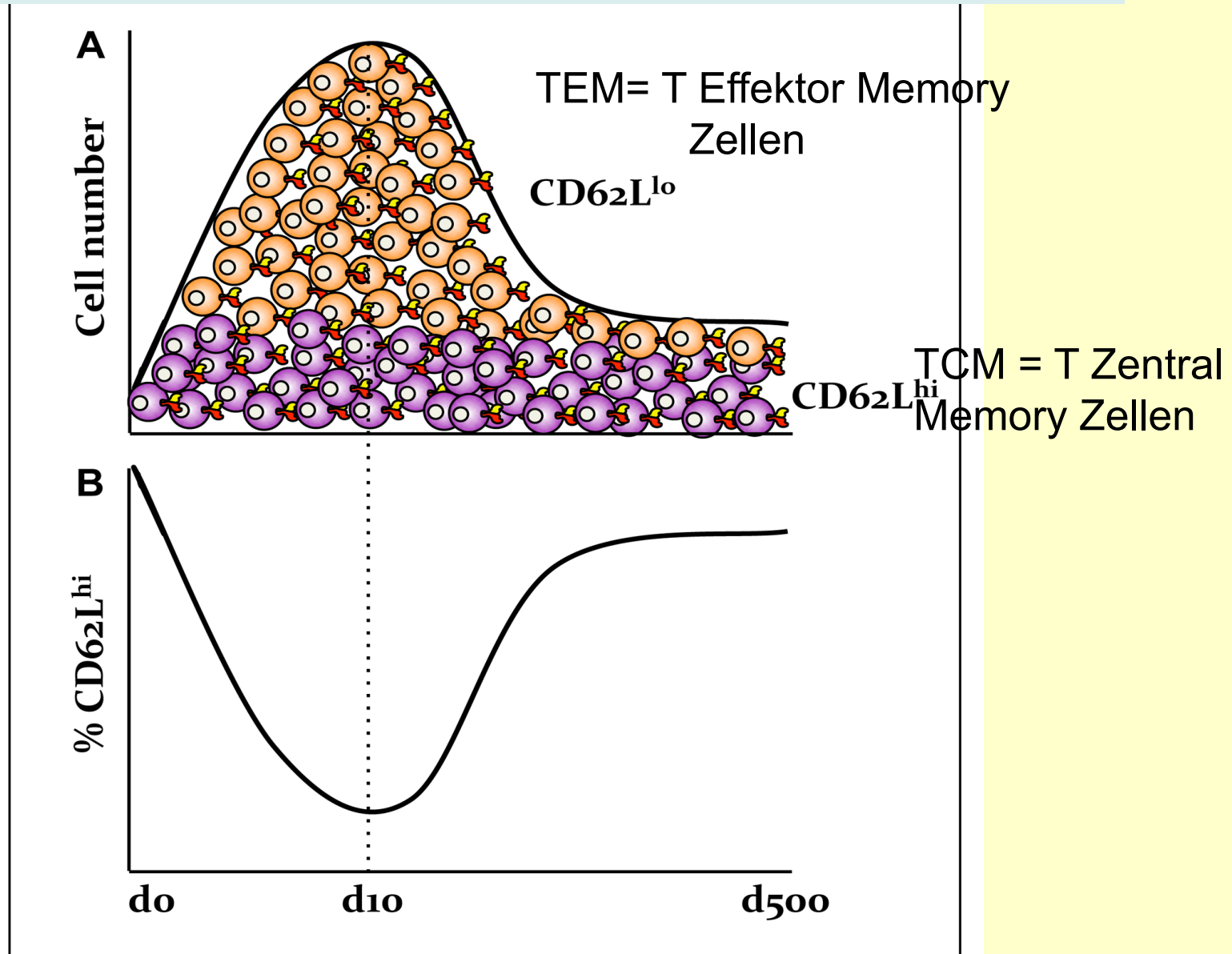
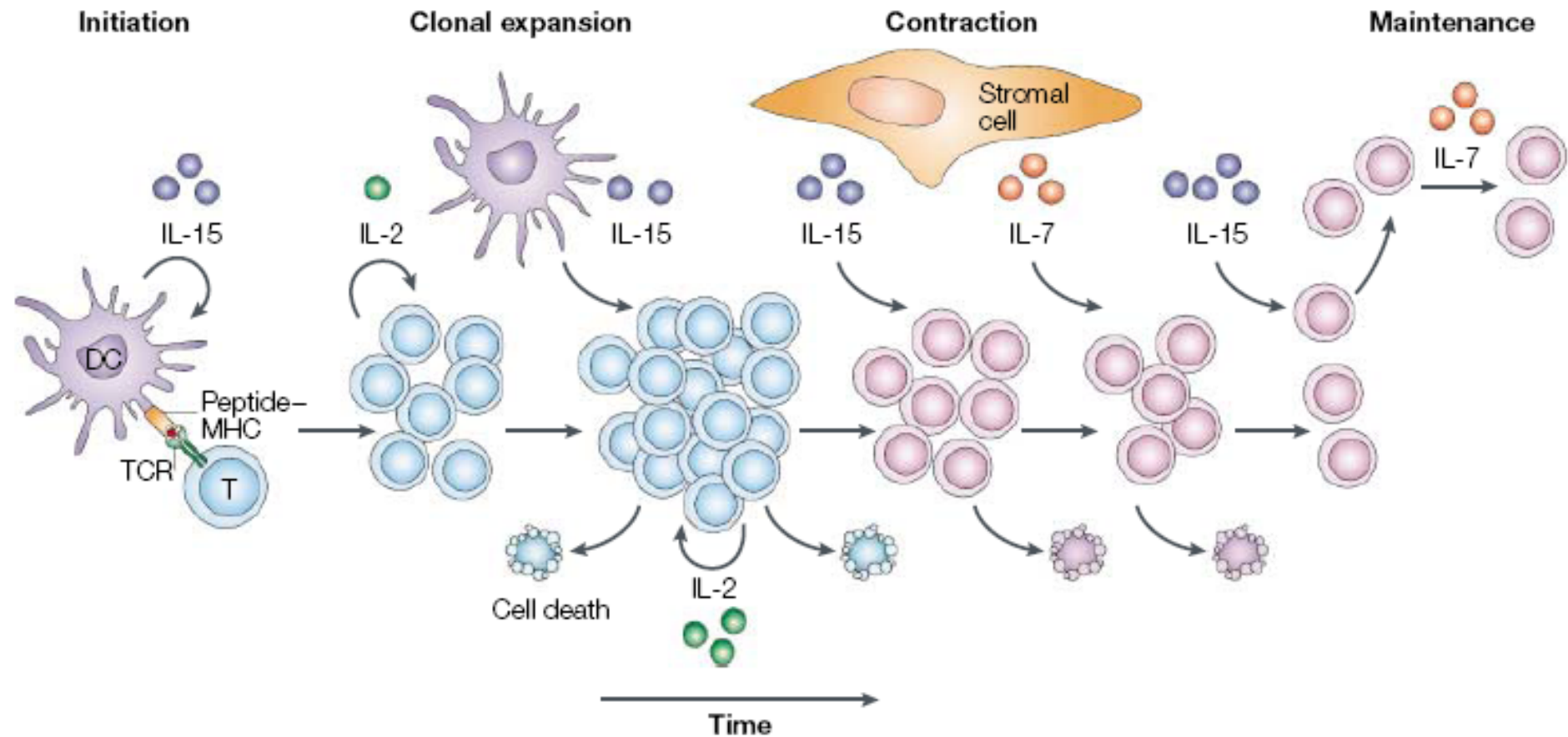


Figure 1 Kedzierska et al

The checkpoints of memory T cell formation



Memory T cells: IL-15-dependent proliferation, IL-7 dependent survival

Veränderung von T-Zellen während der Immunantwort

T-Zellen	Naiv	Effektor	Gedächtnis
PHENOTYP:	Kleine, ruhende Zellen	Große, aktivierte Zellen	Kleine, ruhende Zellen
Hochaffine IL-2R (CD25)	niedrig	hoch	niedrig
Lymphknoten homing Receptor (CD62L)	hoch	niedrig	niedrig, variable
Adhäsionsmoleküle: Integrine, CD44	niedrig	hoch	hoch
Chemokinrezeptor: CCR7	hoch	niedrig	variabel
CD45-Isoformen:	CD45RA	CD45RO	CD45RO, variable
EFFEKTORFUNKTION	Nach Tagen	Ja	Nach Stunden !!!
APC:	meistens DC	-	B-Zellen, Makrophagen, DC
MIGRATION, HOMING:	Lymphknoten	Entzündliche Gewebe	Entzündliche Gewebe Schleimhautoberfläche

Eigenschaft	Naive T-Zellen	Effektor-T-Zellen
CD28-B7 Kostimulation	Nötig für Aktivierung	Nicht nötig
CD45 Isoform	CD45-RA	CD45-RO
Rezirkulation-Homing	HEV – sekundäre Lymphgewebe	Zur Entzündung
Adhäsionsmoleküle:		
CD2	Wenig	Viel
LFA-1	Wenig	Viel
L-Selektin	Viel	Wenig
VLA-1,4	wenig	Viel
CD44	wenig	viel

Komponenten der wiederholten Immunantwort

Klonale Proliferation der antigenspezifischen Zellen führt zur Bildung von:

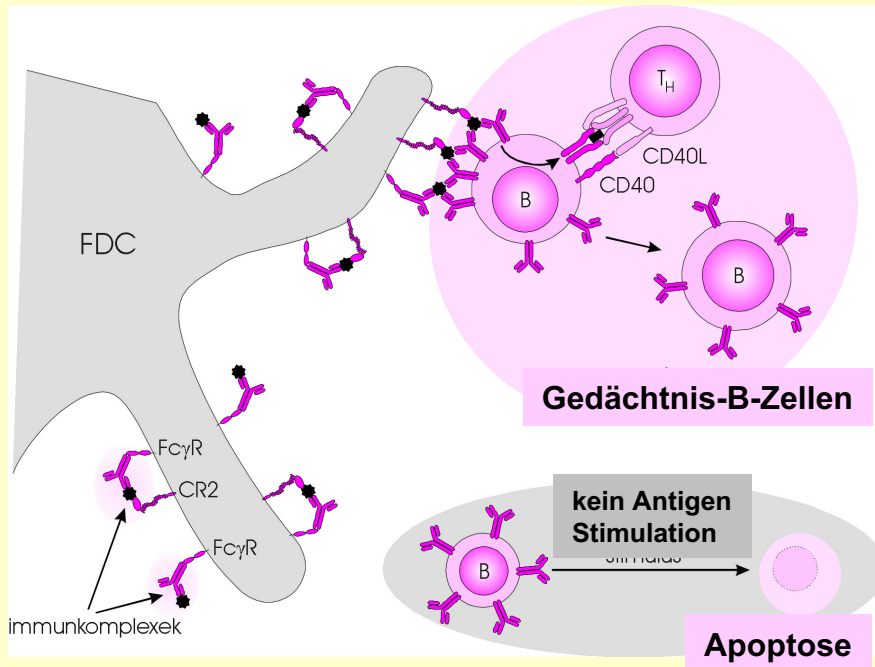
→ Effektorzellen → Tod durch Apoptose

→ Gedächtniszelle → Überleben

→ größere Häufigkeit der antigenspezifischen Zellen

- 1. T und B-Zellen mit höchster BcR und TcR Affinität haben größere Chance das Antigen zu binden, und dadurch die apoptotischen Mechanismen zu überwinden**
- 2. Veränderte CD45 Isoformen (T-Zelle)**
- 3. Verschiedene Zelloberflächen-Adhäsionsmoleküle werden exprimiert**
- 4. Verschiedene antigenpräsentierende Zellen (APC)**
- 5. Verändertes Homing (Rezirkulation - Ansiedlung) der Lymphozyten**

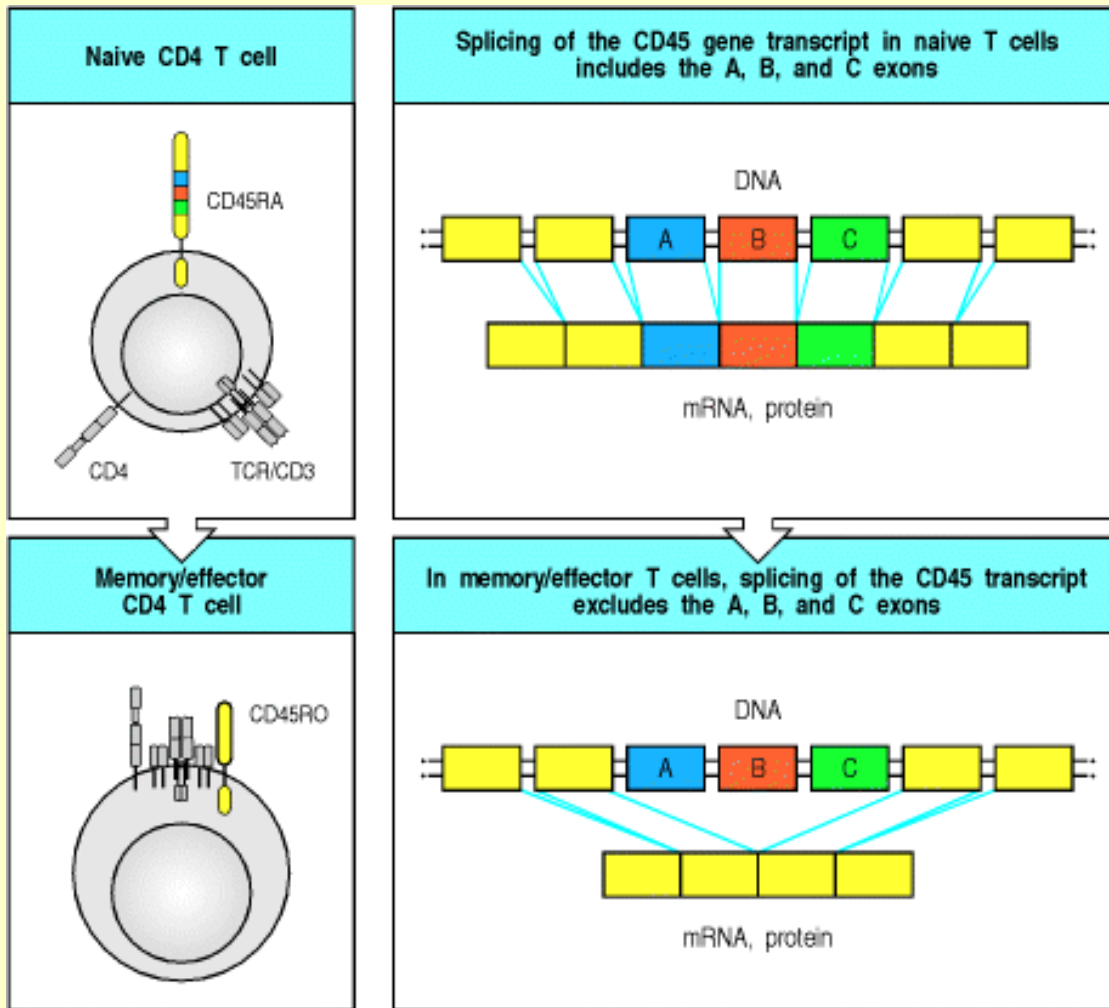
1. T und B-Zellen mit höchster BcR und TcR Affinität kämpfen für das Antigen um Überlebenssignal zu bekommen



Ursprung des Überlebenssignals:

- Kleine Mengen des Antigens sind auf der Oberfläche des FDC als Immunkomplex (ICCOSOME) gebunden und sie induzieren die Verteilung und Überleben der Gedächtniszellen.
- Antigene mit Kreuzreaktion
- Idiotyp-spezifische Antikörper.
- Erhöhte TLR9 (CpG) Signalübertragung in den B-Gedächtniszellen.

2. Veränderte CD45 Isoform exprimiert auf den T-Zellen



CD45 ist eine membran-
überspannende Tyrosin-
Phosphatase

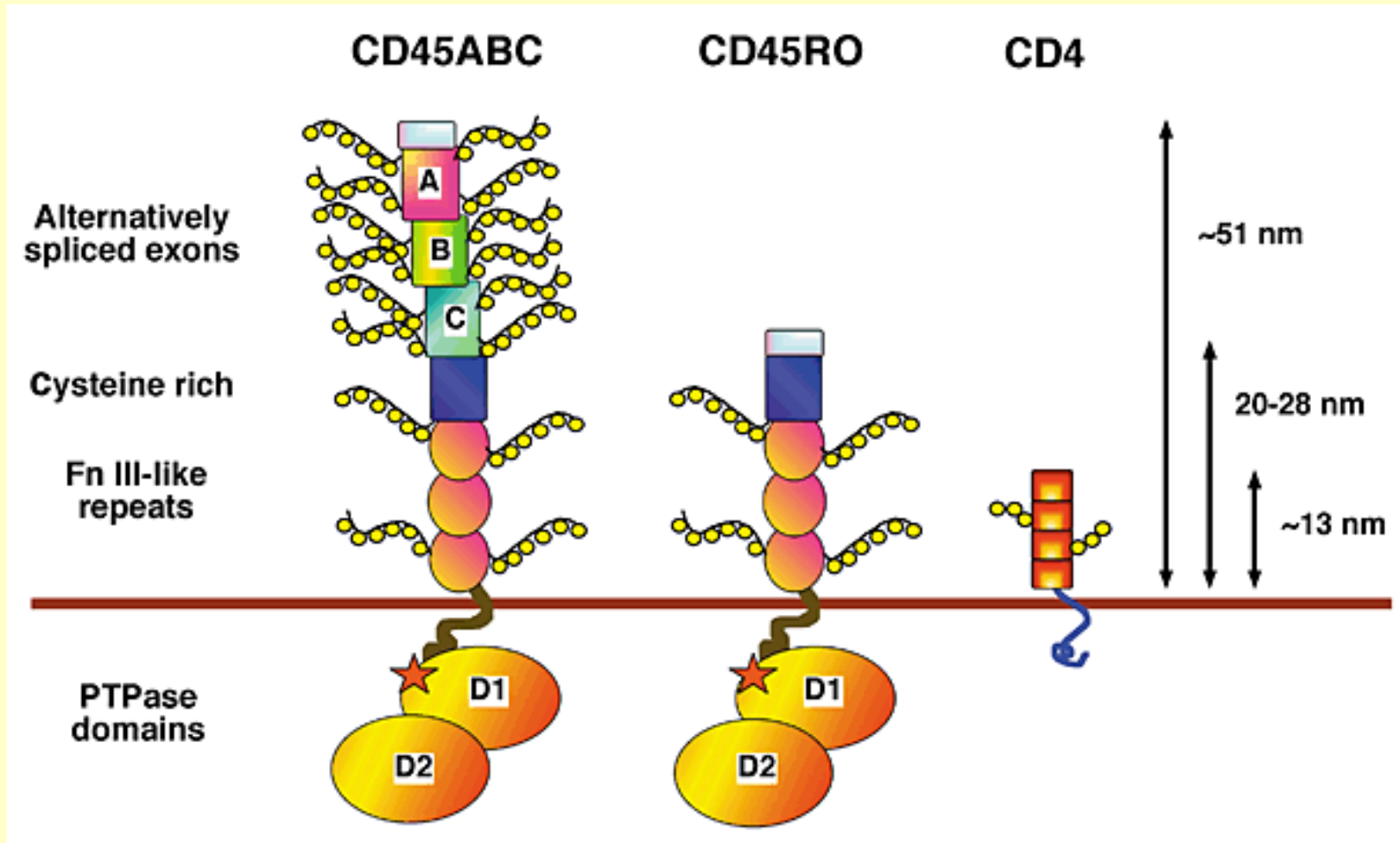
→ Naive T-Zellen exprimieren
eine hohe MW Isoform
→ CD45RA

→ Durch alternatives Spleißen
in T-Gedächtniszellen die
Exone A B C sind entfernt

→ CD45RO lagert sich mit TcR
und Korezeptoren zusammen

kürzere extrazelluläre Domäne → engere Assoziation mit
TcR → effektivere Signaltransduktion

CD45 Isoformen



3. Verändertes Zelloberflächen- Adhäsionsmolekül-Muster

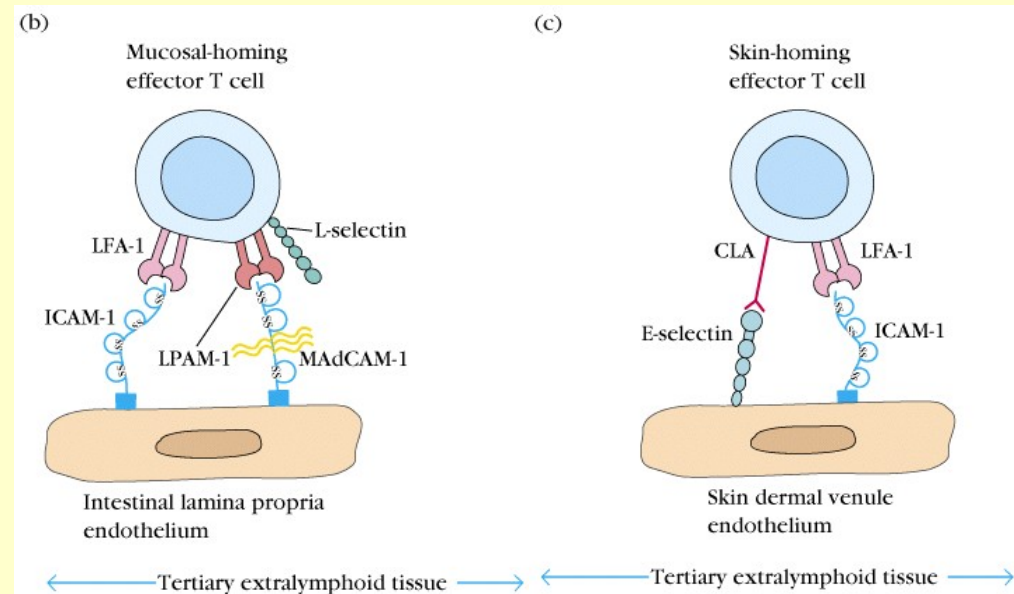
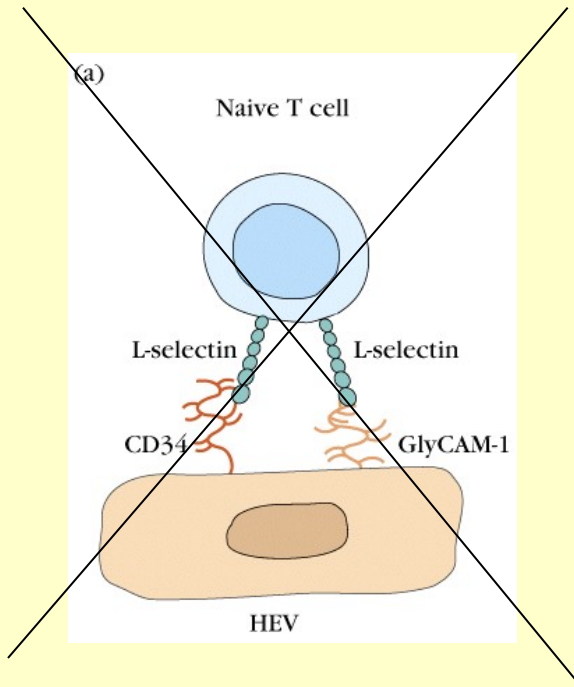
- **L-Selektin (CD62L)-Exprimierung sinkt**
- **Erhöht sich:**
 - **VLA-4 (Ligand von VCAM-1: Endothelium, FDC)**
 - **LFA-1, CD2, LFA-3**
 - **CD44 (Hyaluronic Säure Rezeptor)**

Der Anteil der Gedächtniszellen wächst mit dem Alter

Lymphozyten Subgruppen /Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Jahre	1-2 Jahre	2-6 Jahre	6-12 Jahre	12-18 Jahre
4/45RA/62L – naiv	89%	88%	83%	79%	70%	58%	51%
8/45RA/62L – naiv	79%	77%	72%	71%	64%	58%	56%
3/45RO – Gedächtniszellen	14%	13%	12%	19%	27%	33%	41%

4. Gedächtnislymphozyten verändern das *homing*-Verhalten

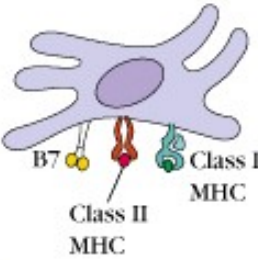

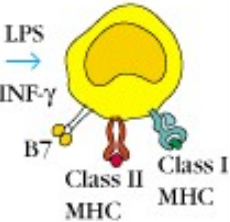

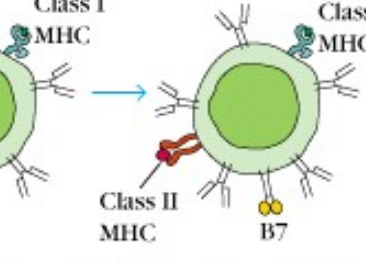
- Naive Zellen wandern – „*home*” - ins sekundäre Lymphgewebe → die primäre Immunantwort ist lokal
- Gedächtniszellen wandern (Extravasation) in die Entzündungsgewebe → Gedächtnis ist systemisch



Gewebe – „homing ist spezifisch:

- CLA-1: cutaneous carbohydrate antigen: Haut „homing”
- LPAM-1 ($\alpha 4 \beta 7$) integrin: Schleimhaut „homing”

5. Antigenpräsentierende Zellen sind unterschiedlich

	Dendritic cell	Macrophage		B Lymphocyte	
					
Antigen uptake	Endocytosis phagocytosis (by Langerhans cells)	Phagocytosis	Phagocytosis	Receptor-mediated endocytosis	Receptor-mediated endocytosis
Class II MHC expression	Constitutive (+++)	Inducible (-)	Inducible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Co-stimulatory activity	Constitutive B7 (+++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)
T-cell activation	Naive T cells Effector T cells Memory T cells	(-)	Effector T cells Memory T cells	Effector T cells Memory T cells	Naive T cells Effector T cells Memory T cells

Aktivierung der Effektor / Gedächtnis- T-Zellen benötigen keine B7 Kostimulation.

Antigenspezifische Gedächtnis-B-Zelle mit hochaffinen Oberflächimmunglobulin nimmt Antigen in kleiner Dosis auf und präsentiert Peptide mit MHC-II den Gedächtnis-T-Zellen → effektivere APC

Klinische Folge - Impfungen

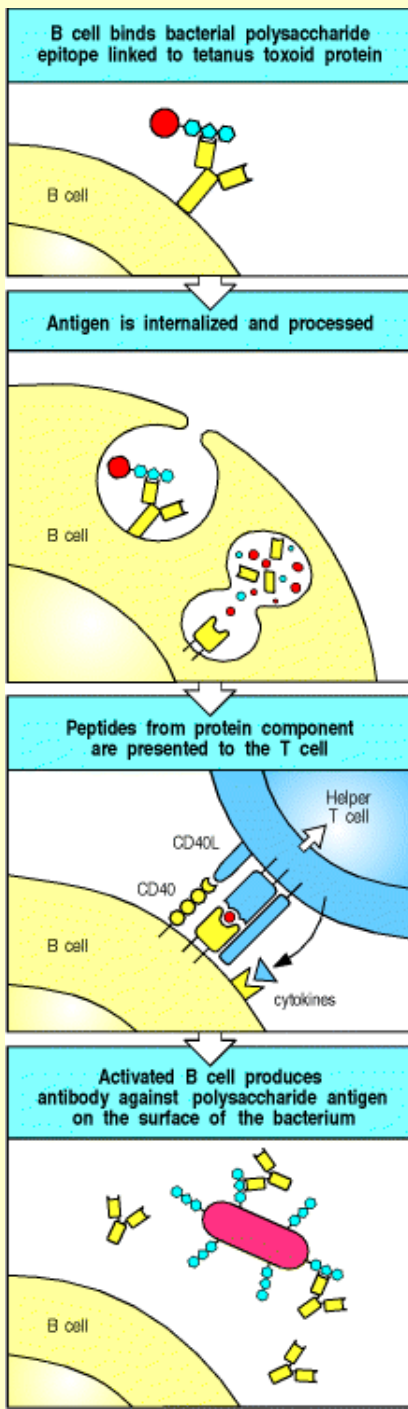
Das Ziel ist, durch wiederholte künstliche Eingabe des Antigens in den Körper ein antigenspezifisches Gedächtnis hervorzurufen.

**Problem: T-unabhängige Antigene
(z.B.: Polysacharidantigene, Lipidantigene)**

**Immunologisches Gedächtnis ist ein
T-abhängiger Prozess**

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: Bakterielles Kapselpolysaccharid mit einem Protein gekoppelt	IgM und IgG vermittelte Opsonisation und Phagozytose. Komplementaktivierung



Mit Polysaccharidantigenen verknüpfte Proteinantigene ermöglichen es, dass die T-Zellen den polysaccharidspezifischen B-Zellen helfen, sich zu B-Gedächtniszellen umzuwandeln

Der Impfstoff gegen Haemophylus Influenzae B besteht aus einem Konjugat aus bakteriellem Polysaccharid und Tetanustoxoidprotein.

B-Zellen erkennen das Polysaccharid, nehmen das ganze Konjugat auf und präsentieren die Toxoid-Peptide mit-MHC-II.

T-Helferzellen, die auf eine frühere Impfung gegen das Tetanustoxoid hin gebildet wurden, erkennen den Peptid-MHC-Komplex und regen die B-Zellen zur Produktion von Antikörpern gegen das Polysaccharid an.