

Grundlagen der Immunologie

18. Vorlesungen

Effektormechanismen der zellvermittelten Immunität (CMI):

1. Zytotoxizität
2. Th1-zellvermittelte Makrophagenaktivierung → Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (DTH)

Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

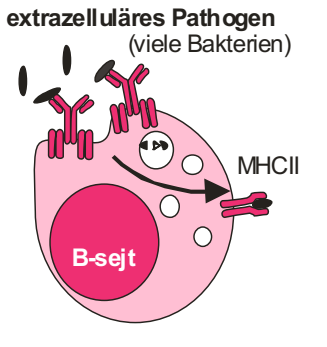
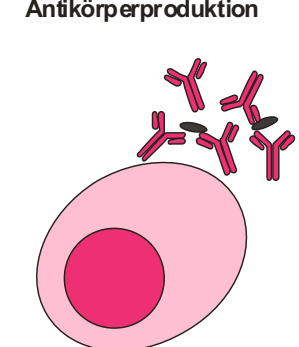
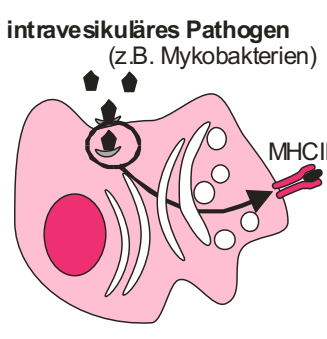
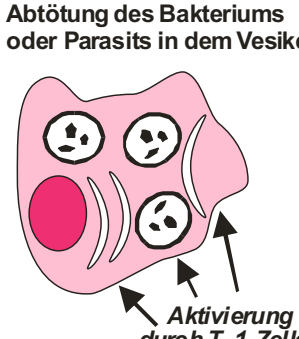
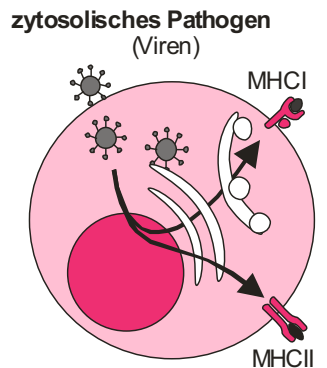
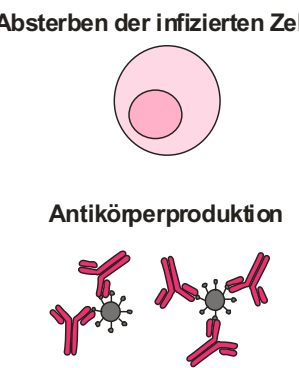
<u>Zytotoxizität</u>	<u>DTH: Th1-vermittelte Makrophagenaktivierung</u>
<p><u>Effektorzellen</u> sind mit direkter zytotoxischer Tätigkeit versehen:</p> <ul style="list-style-type: none">- CTL (CD8+ Tc),- $\gamma\delta$ T- Zellen- NK- Zellen,- Makrophagen	<p><u>Effektorzellen</u> produzieren Zytokine:</p> <ul style="list-style-type: none">- Th1- Zellen: IL-2, INFγ, GM-CSF- Makrophagen: IL-12
<p><u>zytosolische Antigene in den Zielzellen:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Intrazelluläre Viren und Bakterien- Allogene Zellen - mit kleinen Histokompatibilitätsantigenen- Tumorzellen- chemisch geänderte Zellen- Protozoen: Toxoplasma	<p><u>Antigene in Phagolysosomen der infizierten Makrophagen:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- intrazelluläre Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren- Kontaktantigene - Haptene (Metallionen, kleiner Molekül-komplex mit Hautproteinen)- Pneumocystis carinii

Eigenschaften des Erregers bestimmen den Mechanismus der adaptiven Immunantwort

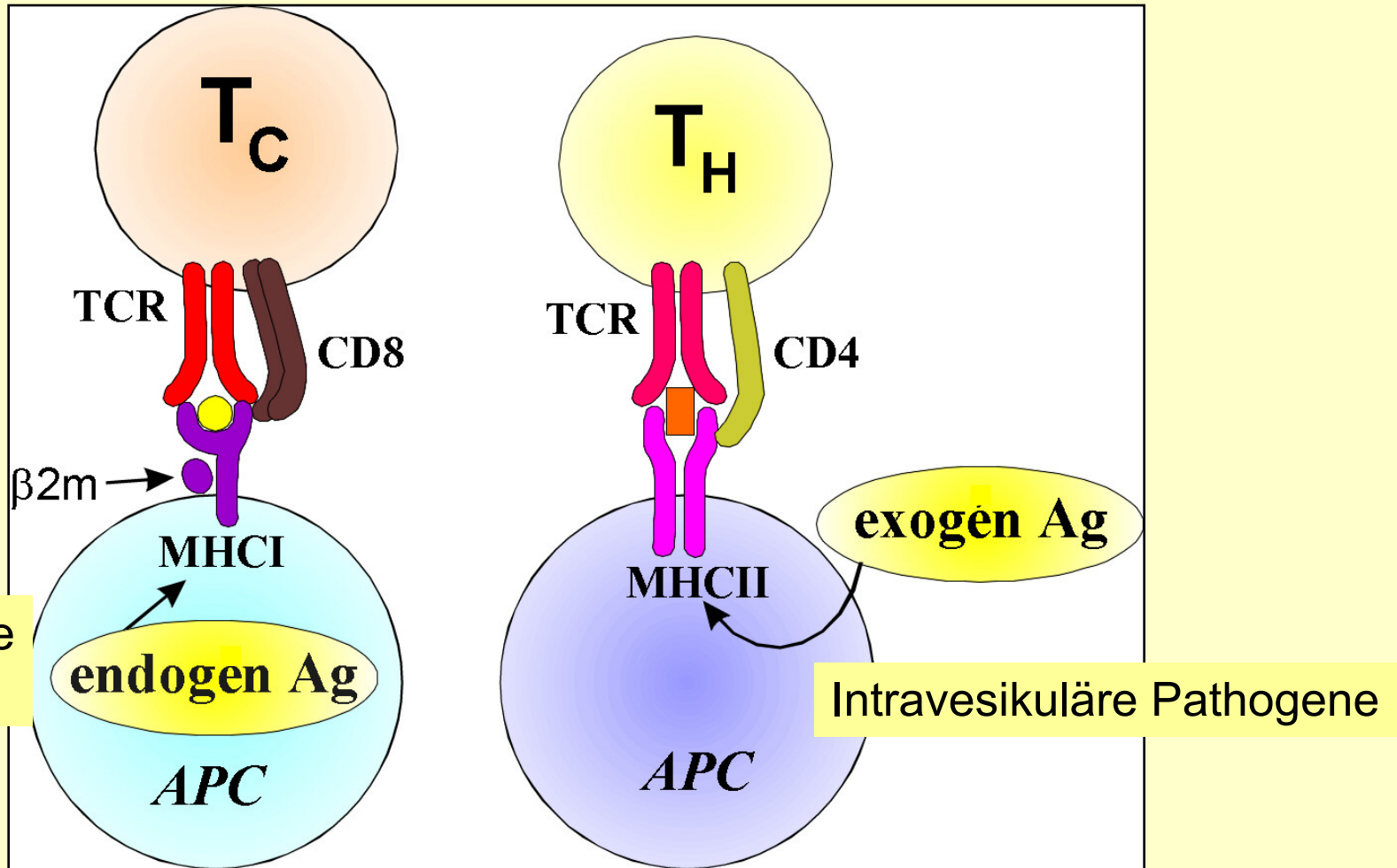
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

- Mykobakterium tuberculosis
- Mykobakterium leprae
- Salmonella typhimurium
- Listeria spp.
- Yersinia pestis
- Legionella pneumophila
- Leishmania spp.
- Histoplasma
- Trypanosoma

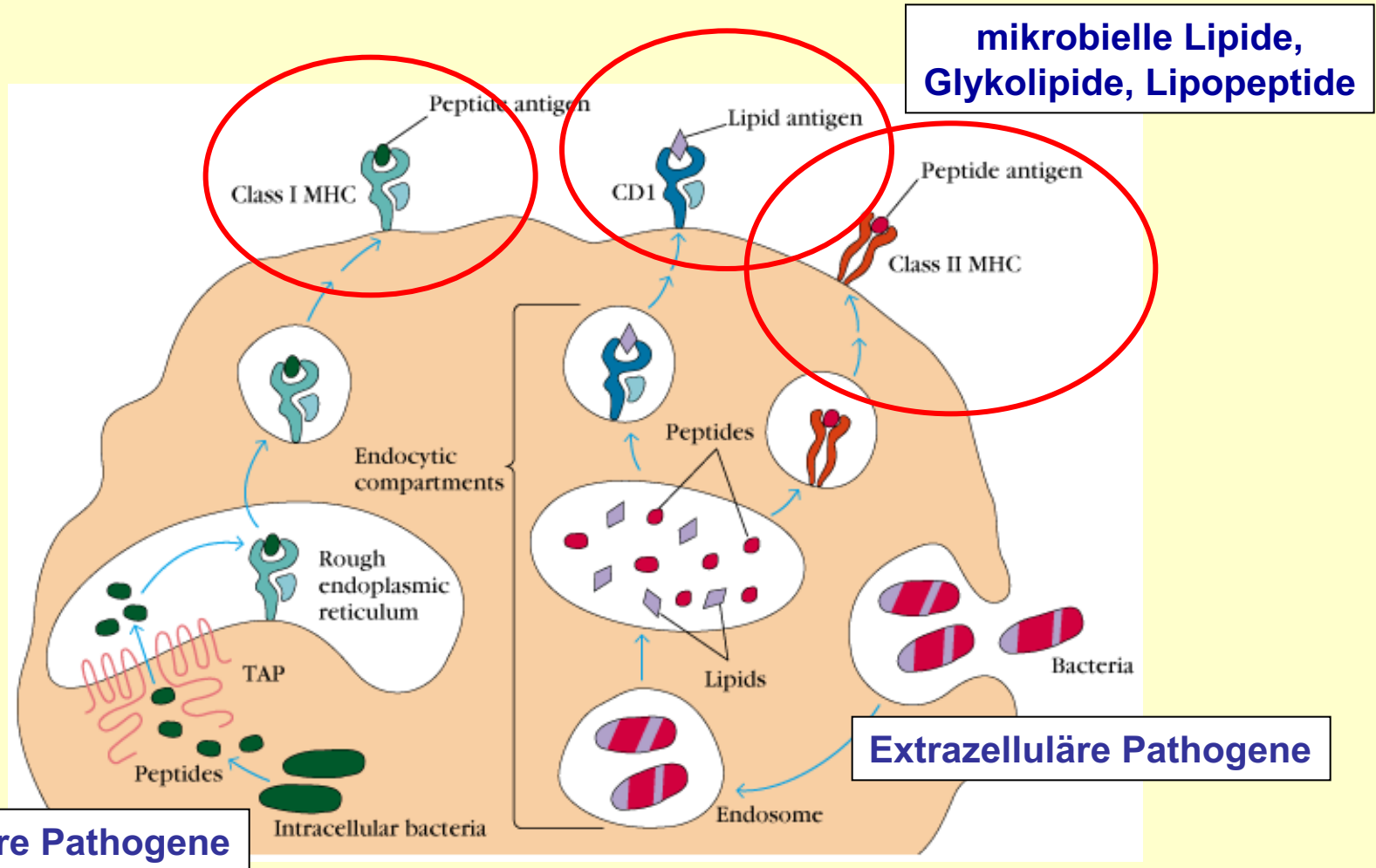
- Viren
- Chlamydia
- Listeria
- Protozoen

PATHOGEN	PROZESSIERUNG UND PRÄSENTIERUNG DES ANTIGENS	ERGEBNIS DES PROZESSES
<p>extrazelluläres Pathogen (viele Bakterien)</p> 	<p>Abbau des Erregers: in sauren Vesikeln</p> <p>Bindung der Peptide: an MHCII-Moleküle</p> <p>Antigenpräsentierung: den CD4+ T-Zellen</p>	<p>Antikörperproduktion</p> 
<p>intravesikuläres Pathogen (z.B. Mykobakterien)</p> 	<p>Abbau des Erregers: in sauren Vesikeln</p> <p>Bindung der Peptide: an MHCII-Moleküle</p> <p>Antigenpräsentierung: den CD4+ T-Zellen</p>	<p>Abtötung des Bakteriums oder Parasits in dem Vesikel</p>  <p><i>Aktivierung durch TH1-Zellen</i></p>
<p>zytosolisches Pathogen (Viren)</p> 	<p>Abbau des Erregers: im Zytoplasma</p> <p>Bindung der Peptide: an MHC I-Moleküle an MHC II-Moleküle</p> <p>Antigenpräsentierung: den CD8+ T-Zellen den CD4+ T-Zellen</p>	<p>Absterben der infizierten Zelle</p> <p>Antikörperproduktion</p> 

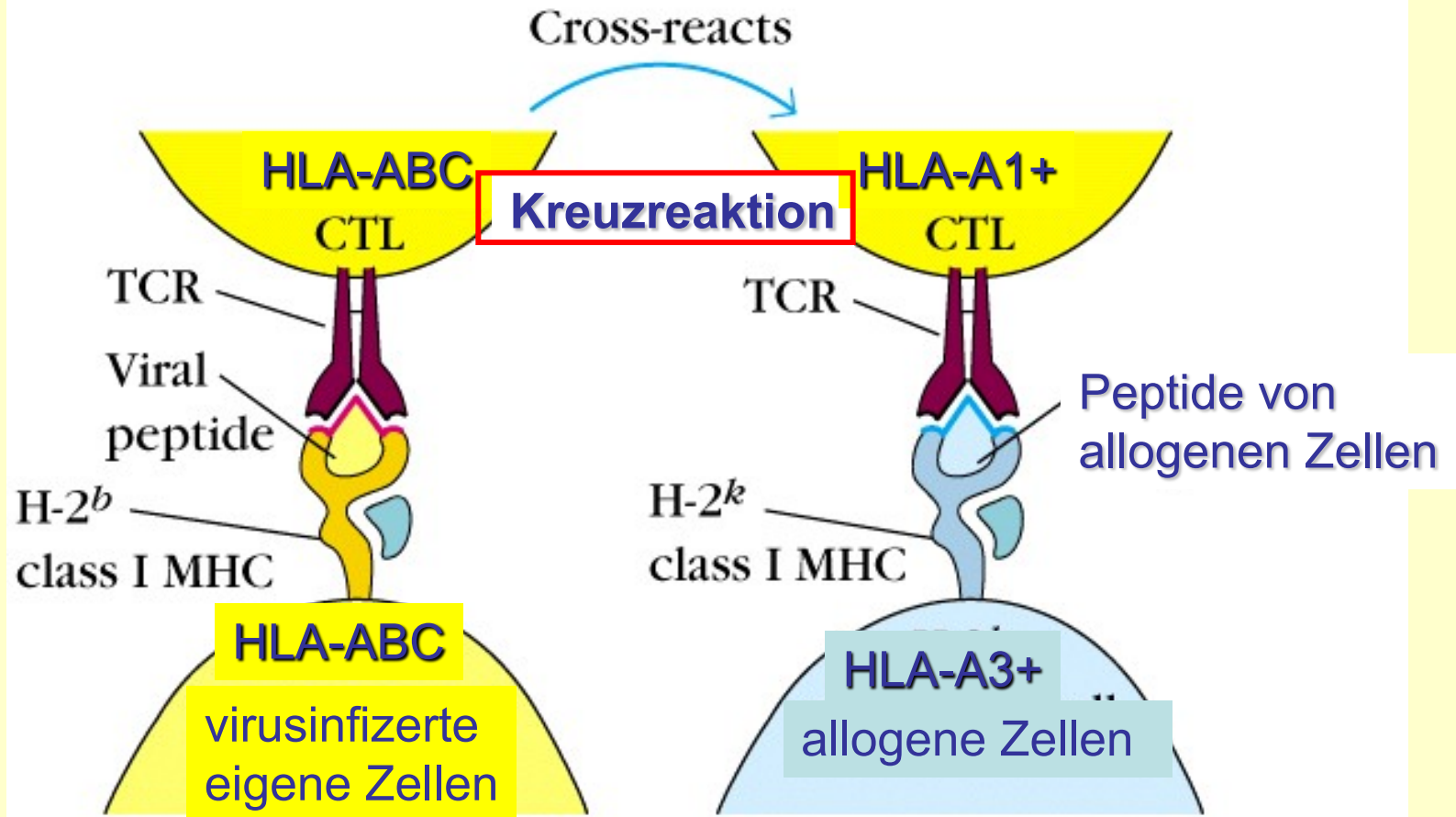
Unterschiede zwischen Th- und Tc- Zellen in der MHC-abhängigen Antigenerkennung



Antigenpräsentation

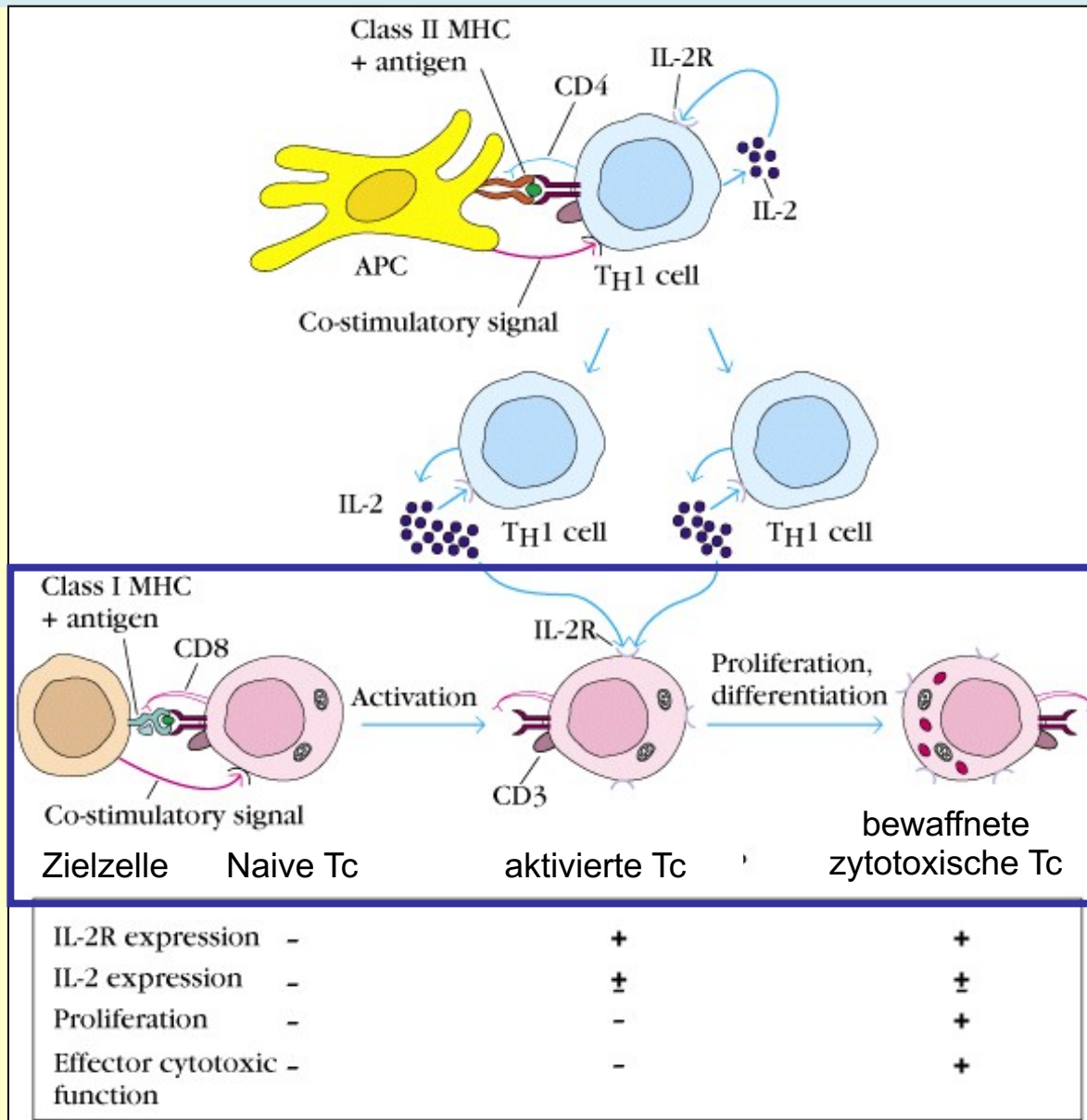


Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL

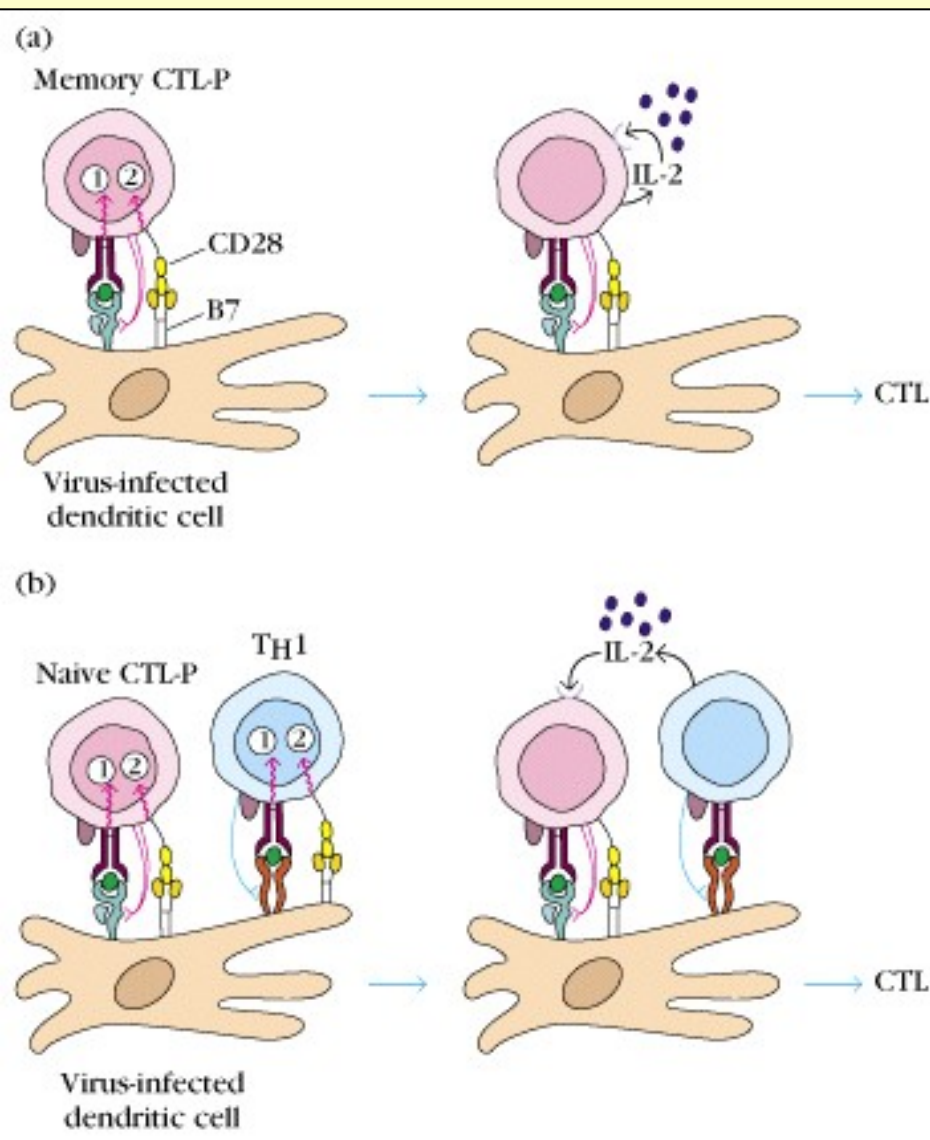


Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL
TcR $\alpha\beta$, CD8+ T-Zellen
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

Die Entstehung der Effektor-CTL



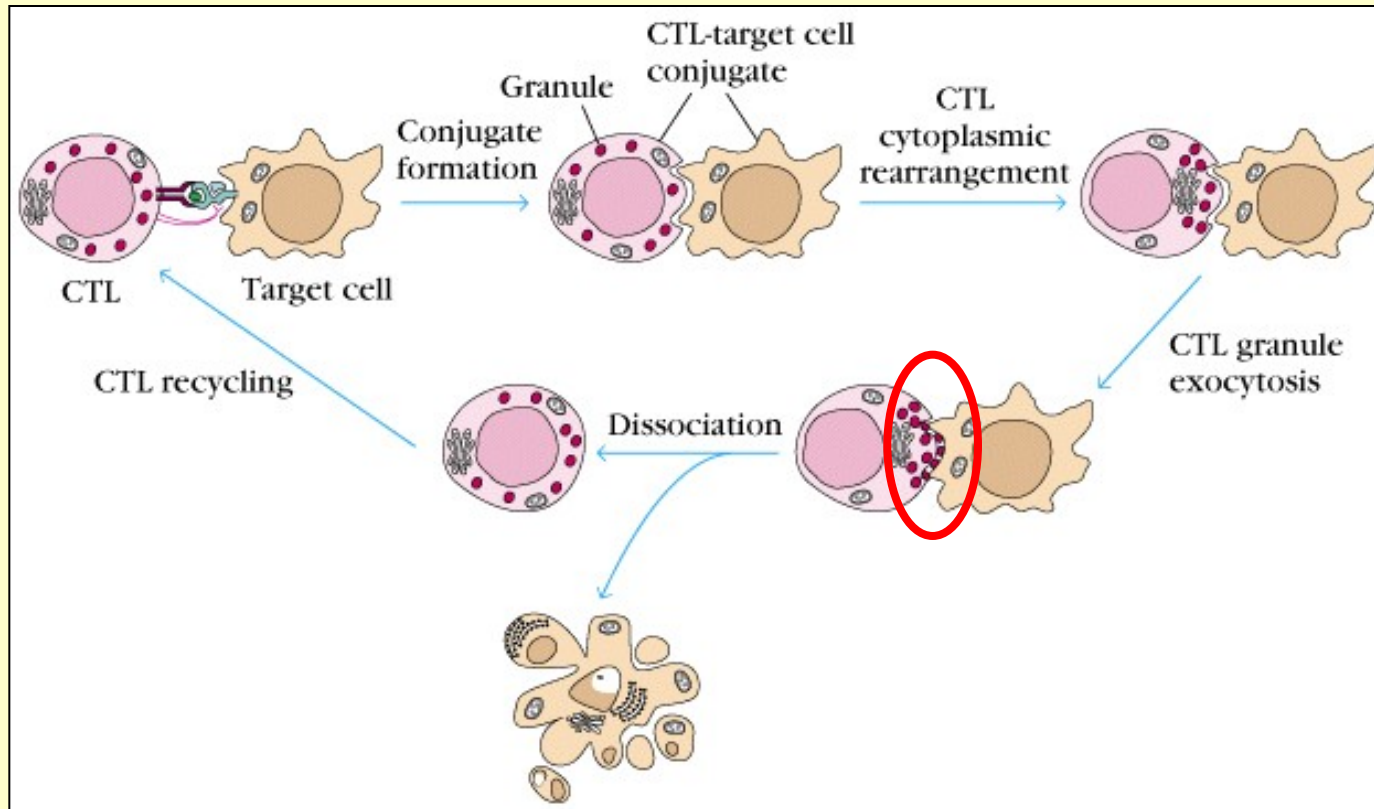
Zur Aktivierung des Gedächtnis-CTL ist die Hilfe der Th1-Zellen nicht mehr nötig



Gedächtnis-CTL: autokrine IL-2-Produktion

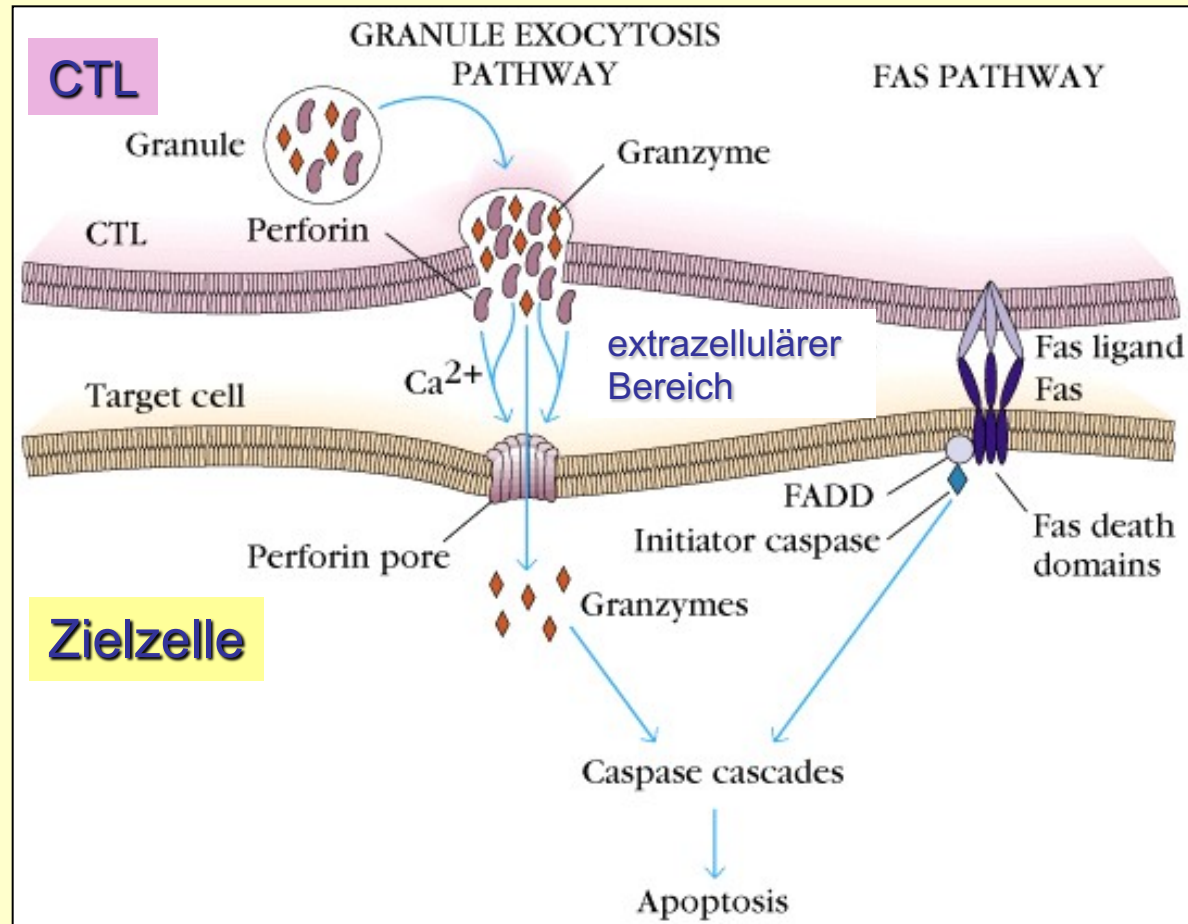
Naive CTL: Th1 sichert IL-2

Stadien der CTL-vermittelten Tötung von Zielzellen:



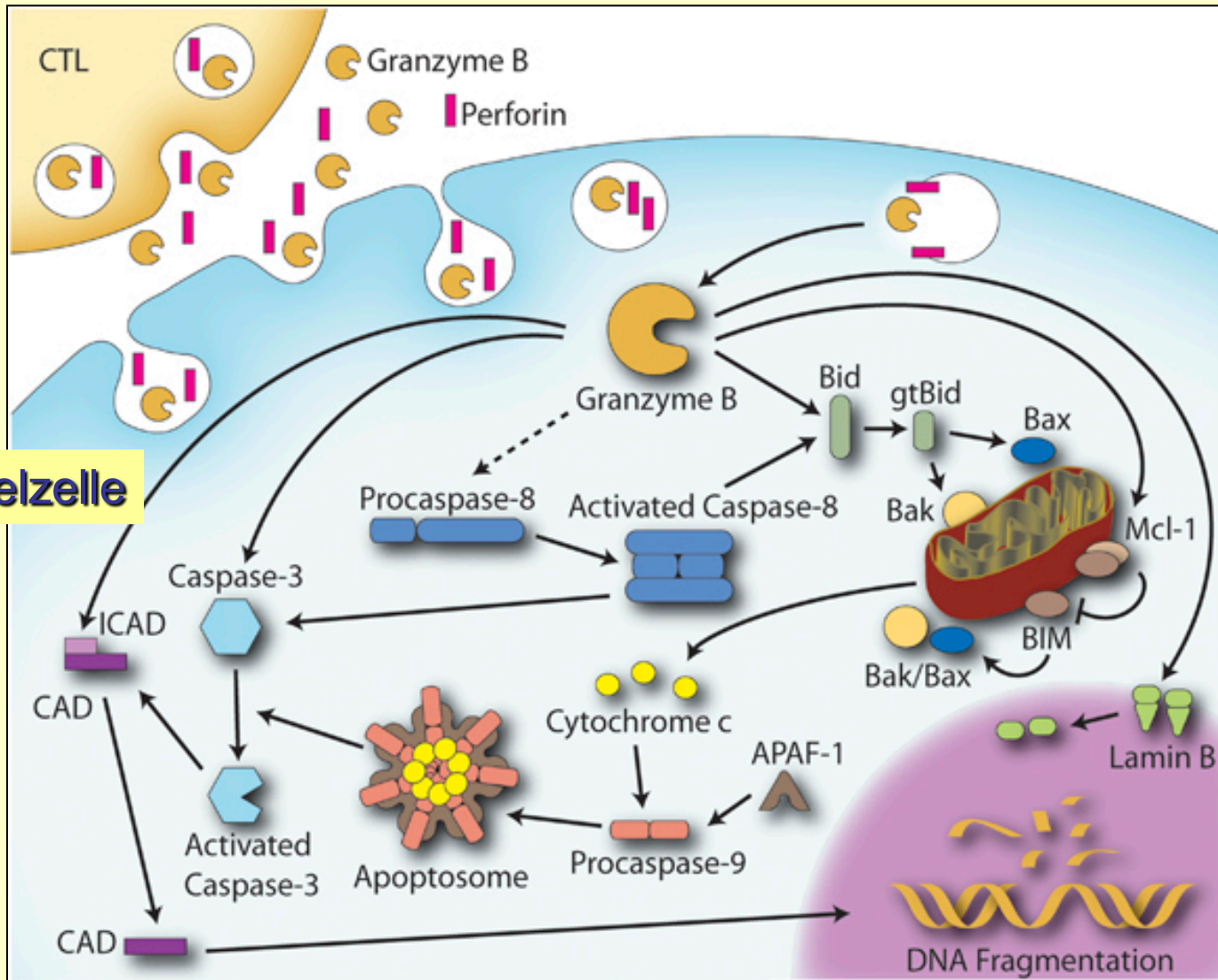
1. Antigenerkennung (MHC-I + Peptid auf Zielzelle)
2. Verknüpfung des CTLs mit der Zielzelle
3. CTL zytoplasmatische Rearrangierung
4. Entleerung der intrazellulären Granulen von CTL
5. Zielzelle-Apoptose
6. CTL-Ablösung von der getöteten Zielzelle

Zytotoxische T-Zellen können in den Zielzellen einen programmierten Zelltod herbeiführen



Lösliche zytotoxische Effektorproteine: Perforin und Granzyme
Membrangebundene Effektorproteine: Fas-Ligand (FAS-L)

Sekretorischer Mechanismus der Zytolyse



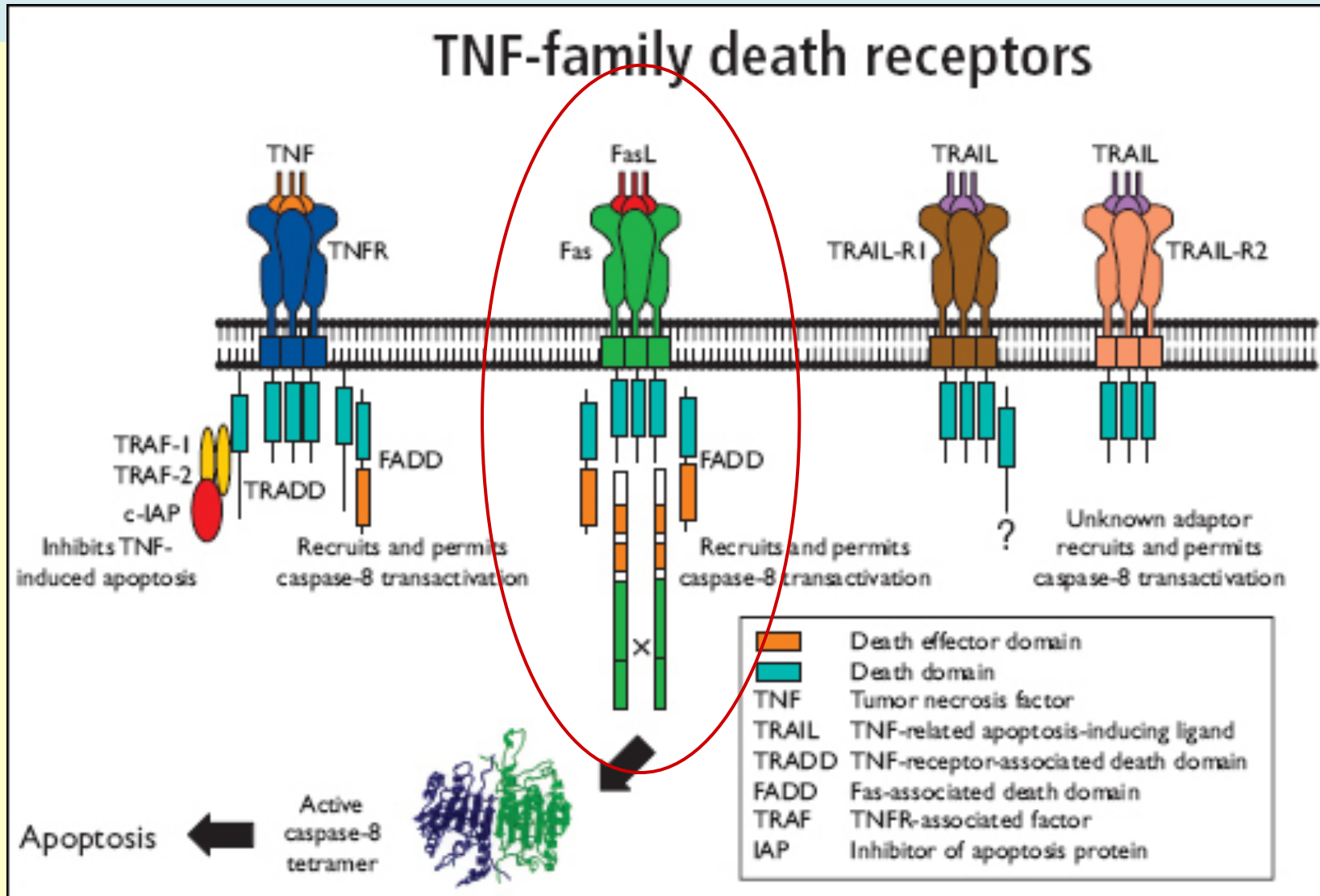
Granzyme B:

Induktion der Apoptose

Granzyme A:

DNA-Fragmentierung

Extrinsic Apoptosiswege



Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

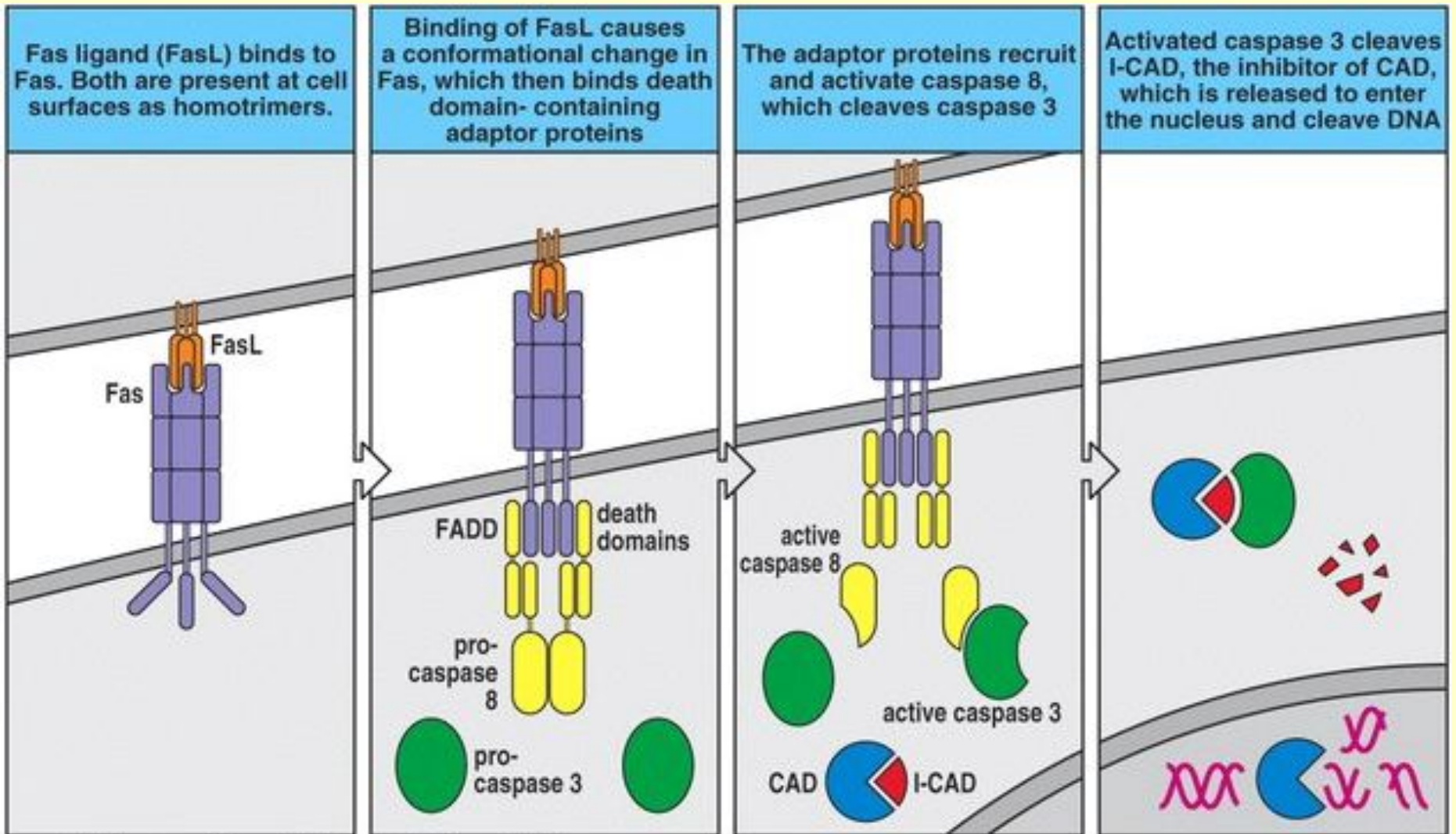


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.

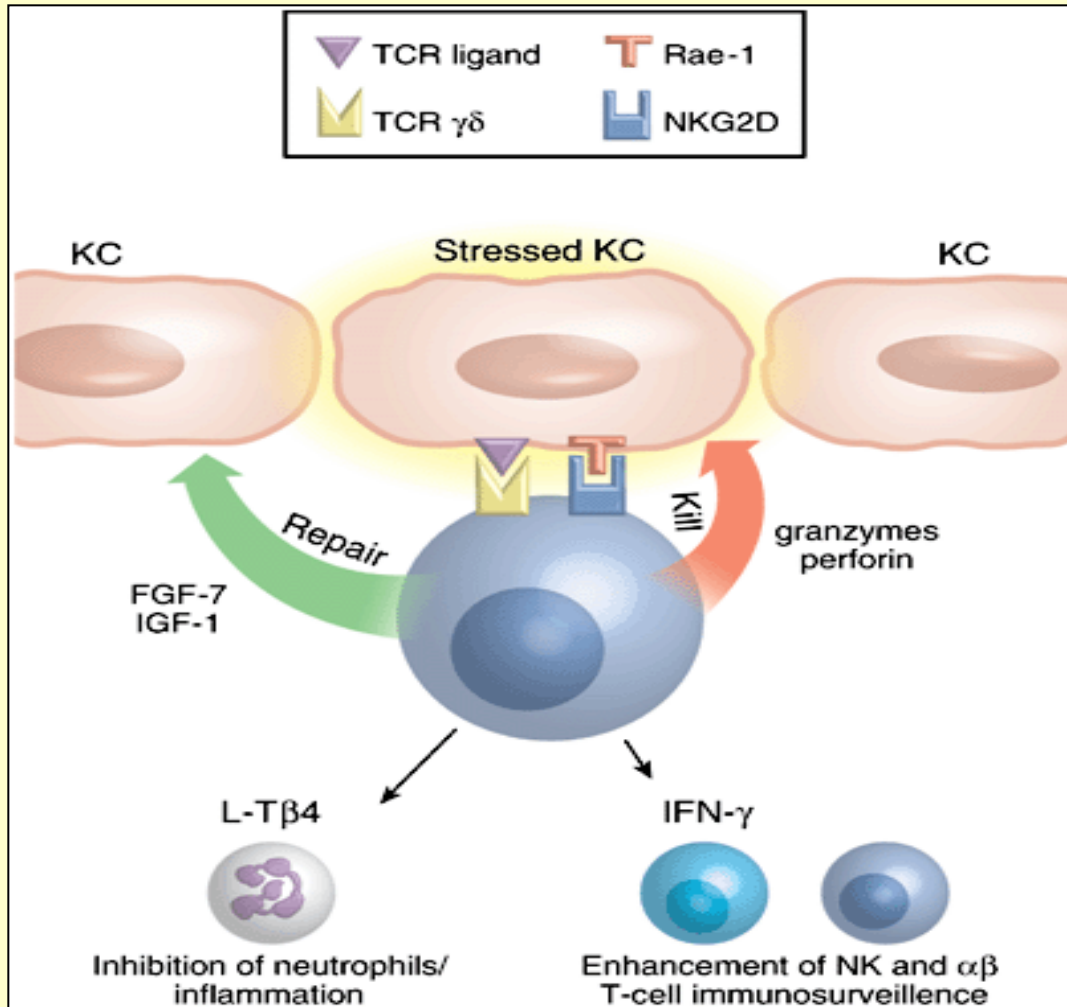
$\gamma\delta$ T- Zellen

- 1-5 % der T- Zellen im Blut und lymphatischen Organen,
- Bis zu 50% in epithelreichen Geweben, Körperoberflächen
- intraepidermale Lymphozyten: CD4- und CD8-
- intraepitheliale Lymphozyten: CD8+
- werden beim embryonalen Leben produziert
- keine Rezirkulation,
- geringe TcR - Diversität → Gewebespezialisierung zur Erkennung bestimmter Antigene

- Ligand Erkennung: - MHC-unabhängig, aber antigenspezifisch

- Funktionen: „ immunologische Überwachung der Körperoberflächen“
- - Beseitigung beschädigter Zellen und Krankheitserreger → Zytotoxizität
- - Immunregulation durch Zytokinproduktion

$\gamma\delta$ T- Zellen



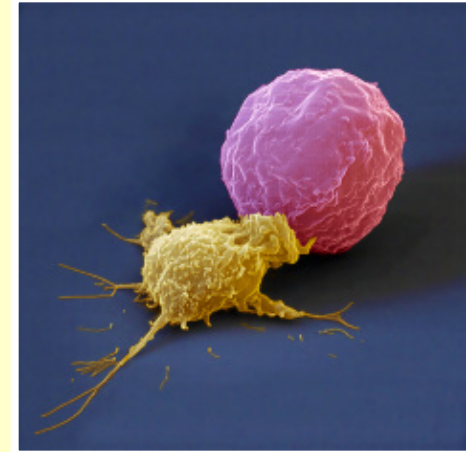
- Antigene, welche konstitutiv auf körpereigenen Zellen und auf mikrobiellen Erregern nachgewiesen werden können: Phospho-Liganden, Virusproteine, Hitzeschockproteine an der Zelloberfläche

- Induzierte Antigene: nicht-klassische MHC-Klasse-Ib-Moleküle (MICA, MICB)

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

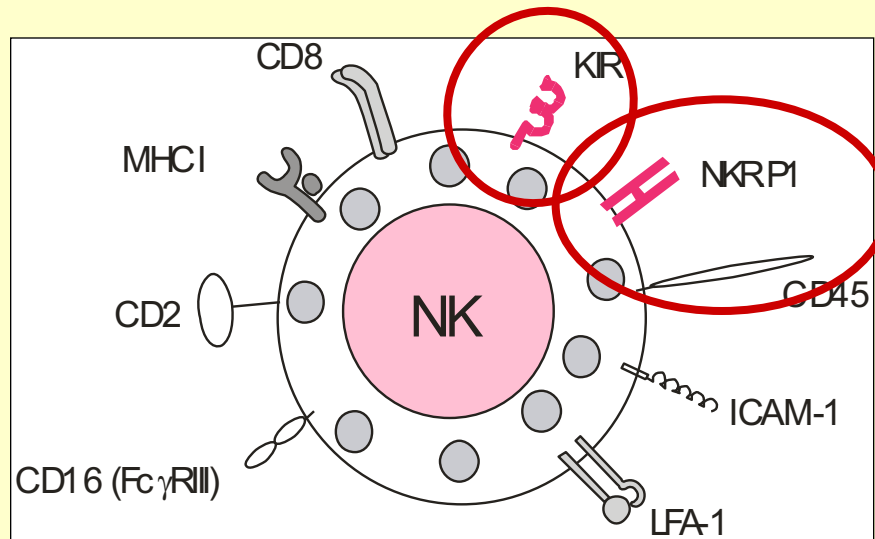
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,
CD16+ (Fc γ RIII) CD56+,
- Aktivierbar mit Zytokinen (INF α und β , IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: INF γ \rightarrow
Immunregulierung (Th1)
- Ohne vorherige Immunisierung oder Aktivierung
können infizierte oder einige Tumorzellen töten.
- Derselbe Tötungsmechanismus wie bei den
CTL



Funktion: *frühe* Antwort gegen Infektion durch bestimmte intrazelluläre Viren, Bakterien und Tumorzellen

NK-Zell-Rezeptoren:



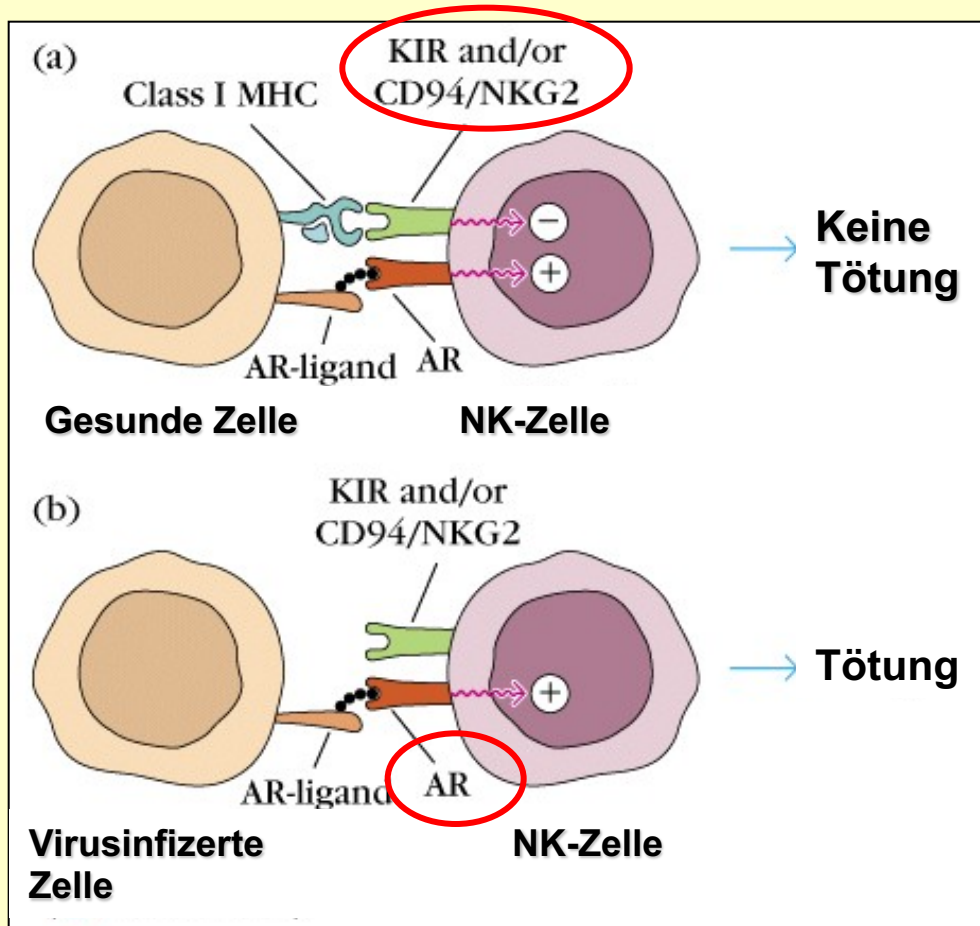
killerhemmende Rezeptoren (KIR): erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

KIR-Ligand – HLA-A, B, C

NKG2-Ligand – HLA-E

Aktivierungsrezeptoren (KAR): erkennen **veränderte Glycosylierung** auf virusinfizierten - oder Tumorzellen-Oberflächen

Das entgegengesetzte Signalmodell der NK-Zellenaktivierung

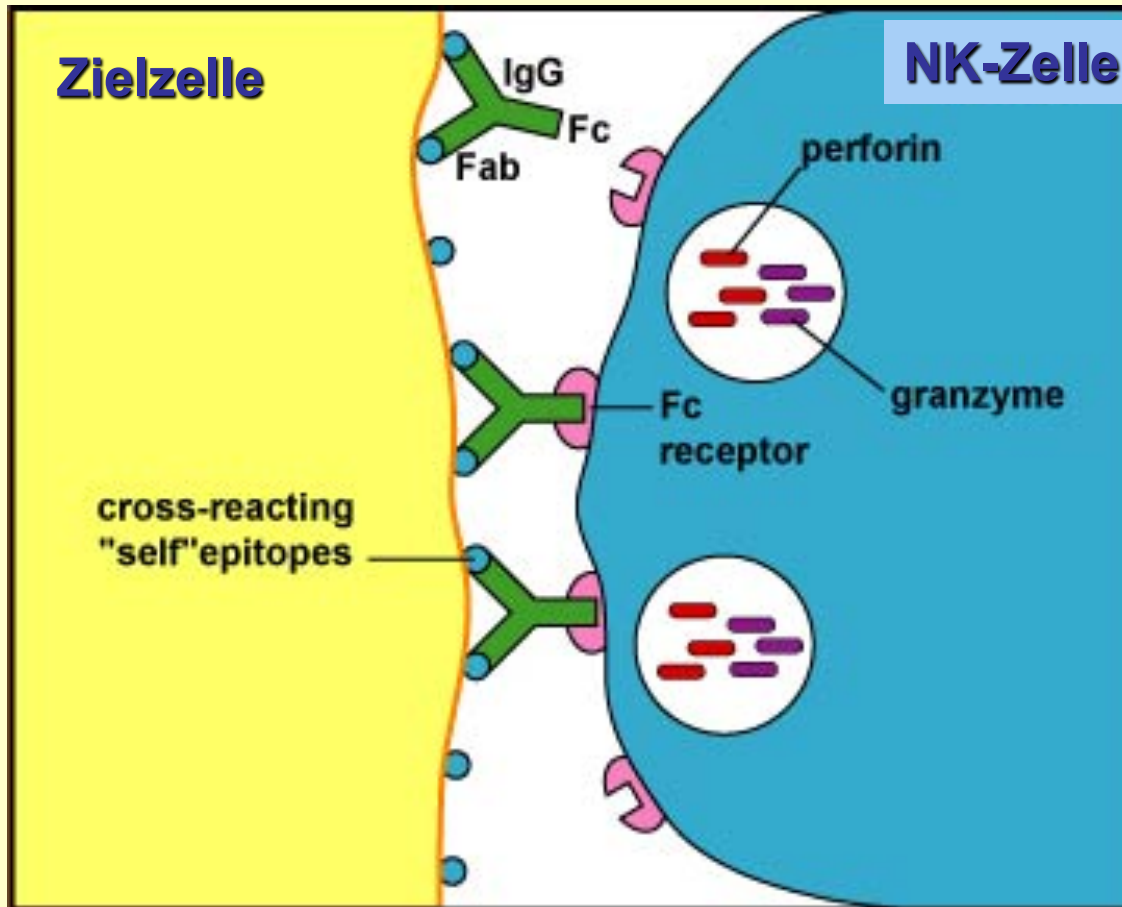


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

Veränderte oder fehlende MHC-I Moleküle können kein negatives Signal auslösen, die NK-Zelle wird durch Signale von aktivierenden Rezeptoren (KAR) stimuliert

→ schüttet den Inhalt ihrer Granula aus → Apoptose

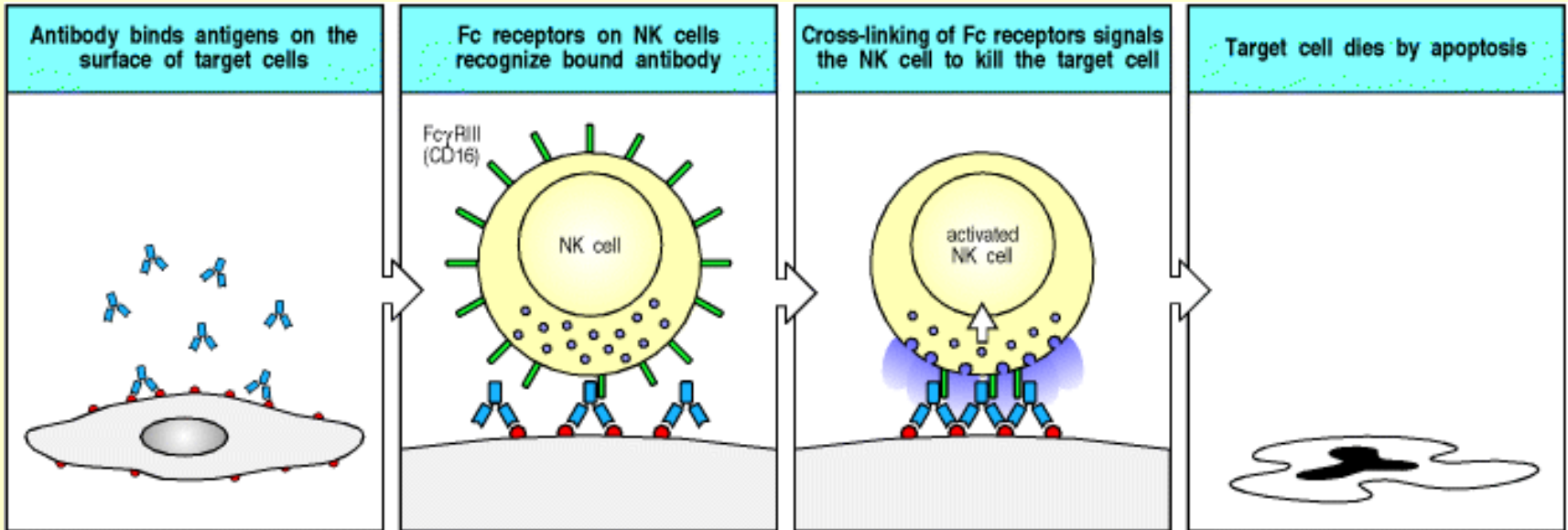
ADCC



Dieselben löslichen zytotoxischen Effektorproteine wie bei den CTL
→ Perforin und Granzyme

ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity

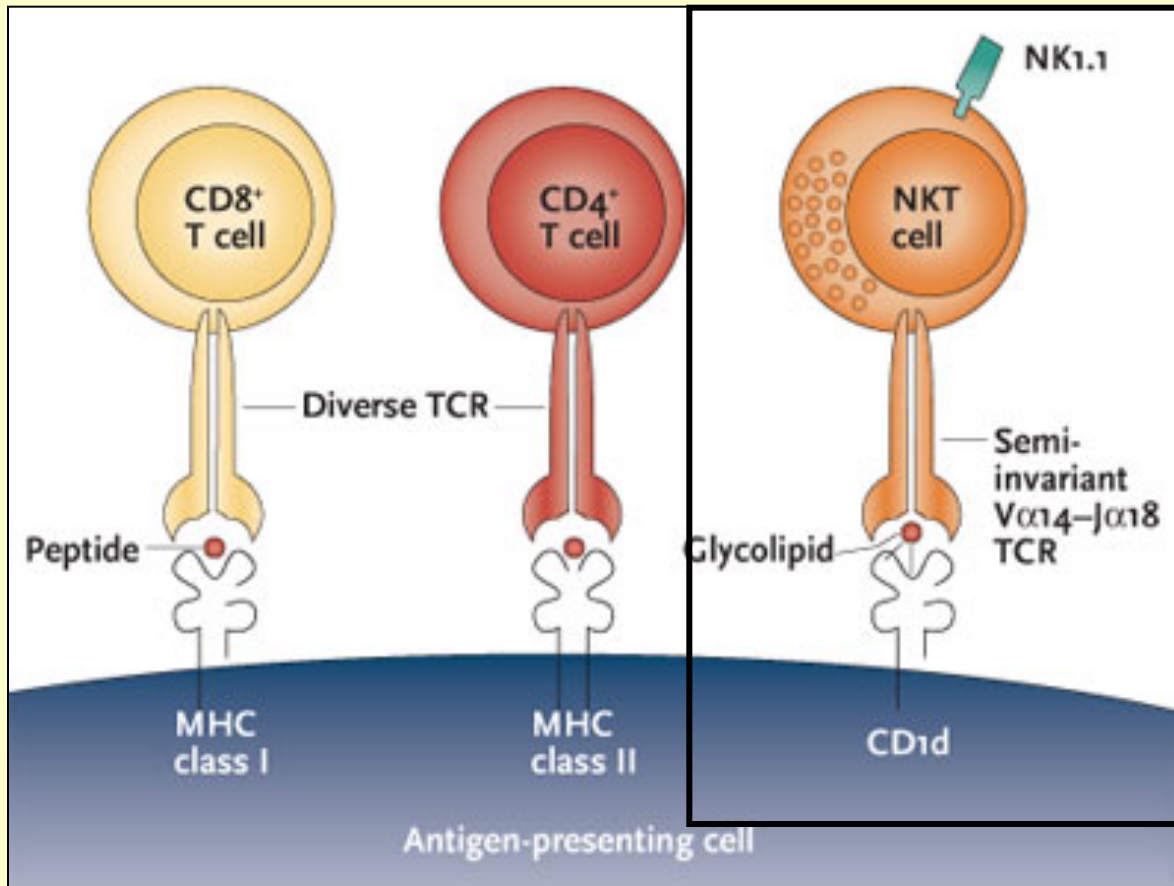
= IgG-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität



Fc-Rezeptoren der Killerzellen binden an die IgG-opsonisierte Zielzellen,

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

NK-T-Zellen



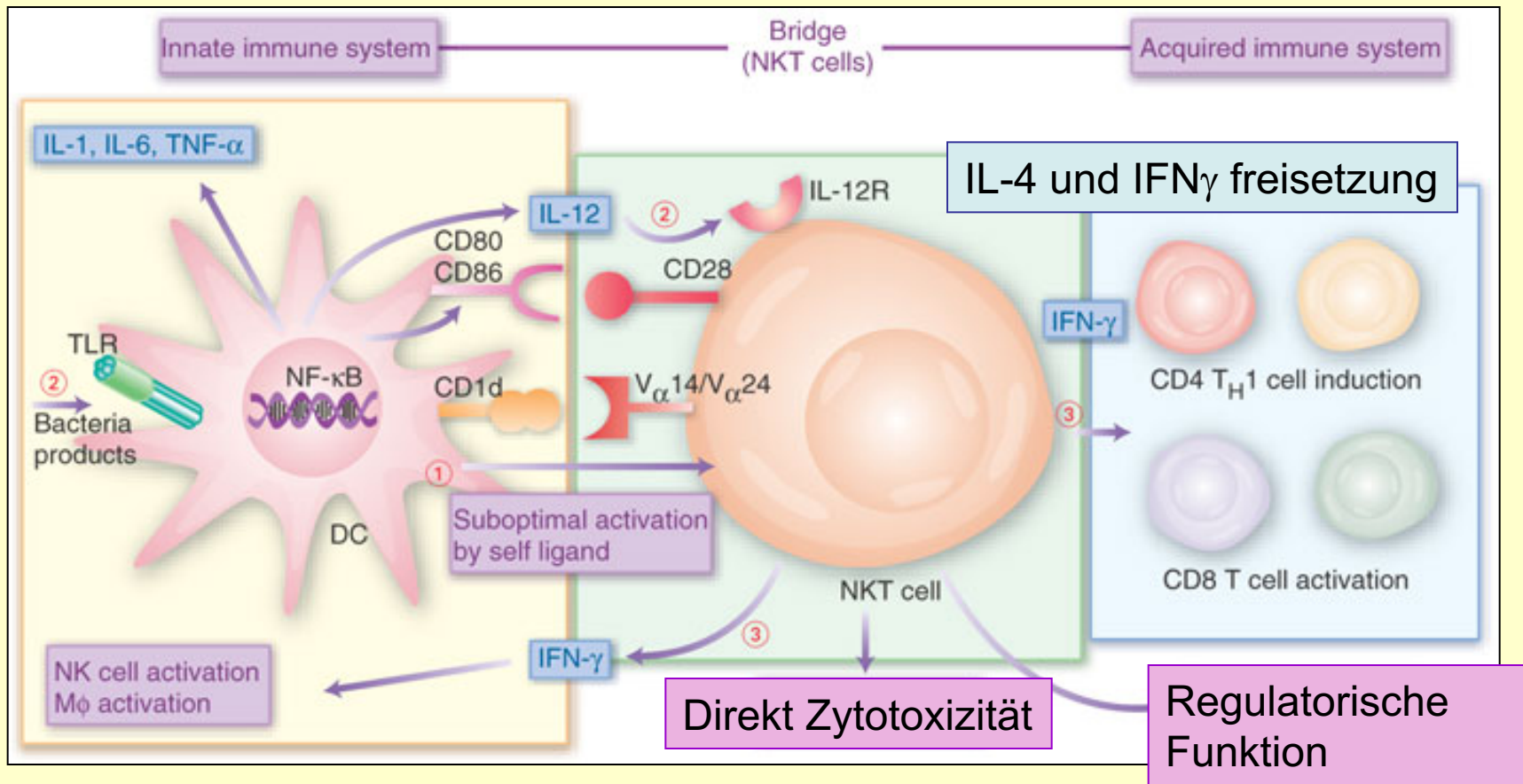
TcR/CD3+

NKR-P1A+
CD56+

CD1d-Restriktion

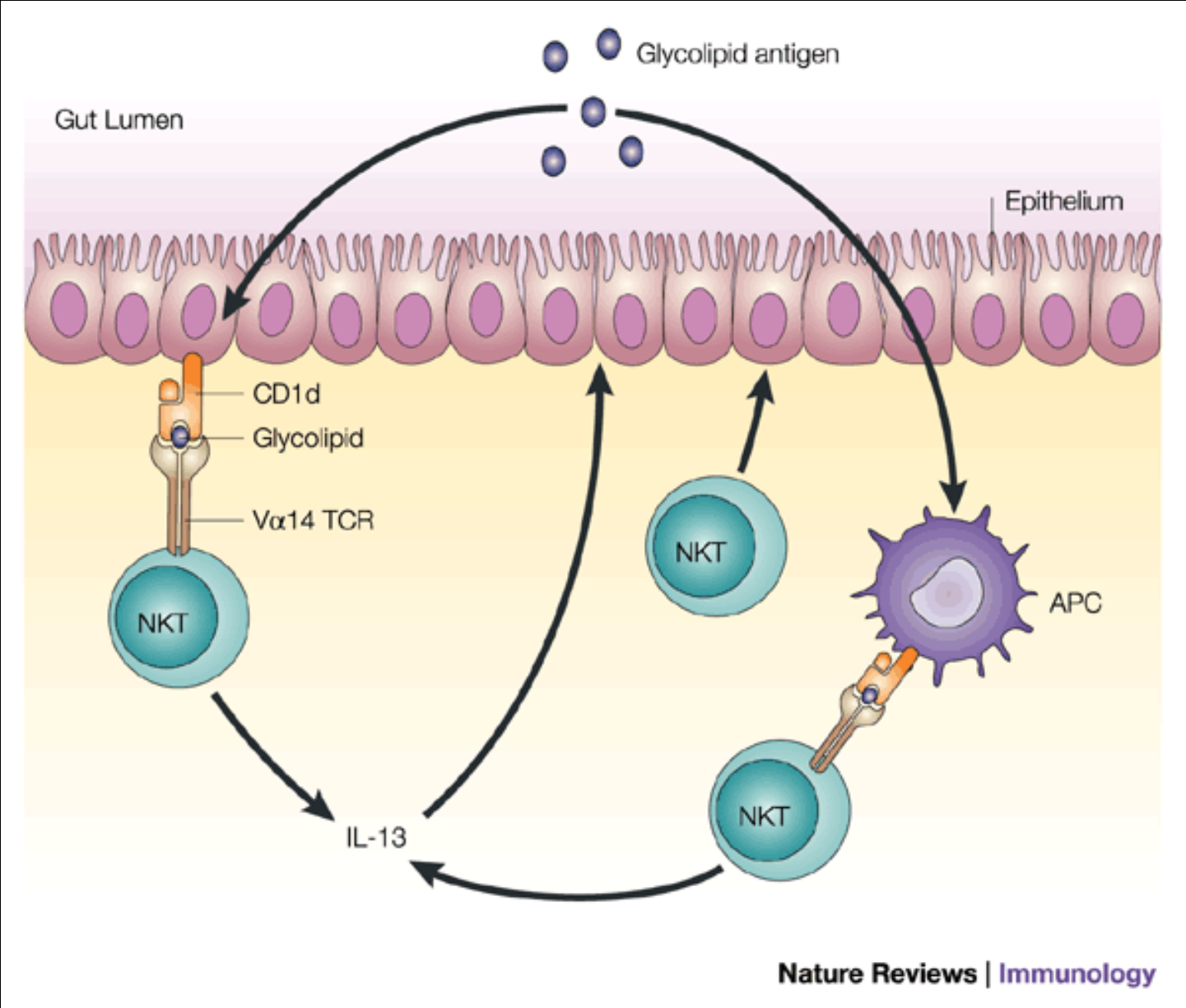
TcR: invariable T-Zell-Rezeptor- α -Kette
Antigen: CD1d + α -Galactosylceramid

NK-T-Zellen



Perforin+

Granzyme+



Th1-Zell vermittelte zelluläre Immunantwort
=
Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion
=
Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten
Typ-IV
(DTH)

Intravesikuläre Pathogene und Kontakt-Antigene induzieren Th1- und Makrophagenaktivierung, die sogenannte DTH

Intrazelluläre Bakterien

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Listeria monocytogenes

Brucella abortus

Intrazelluläre Fungi

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Intrazelluläre Parasiten

Leishmania sp.

Intrazelluläre Viren

Herpes simplex virus

Pocken

Masern

Kontaktantigene

Picrylchloride

Haarfarbstoffe

Nickelsalze

Formaldehyd

Gift-Efeu

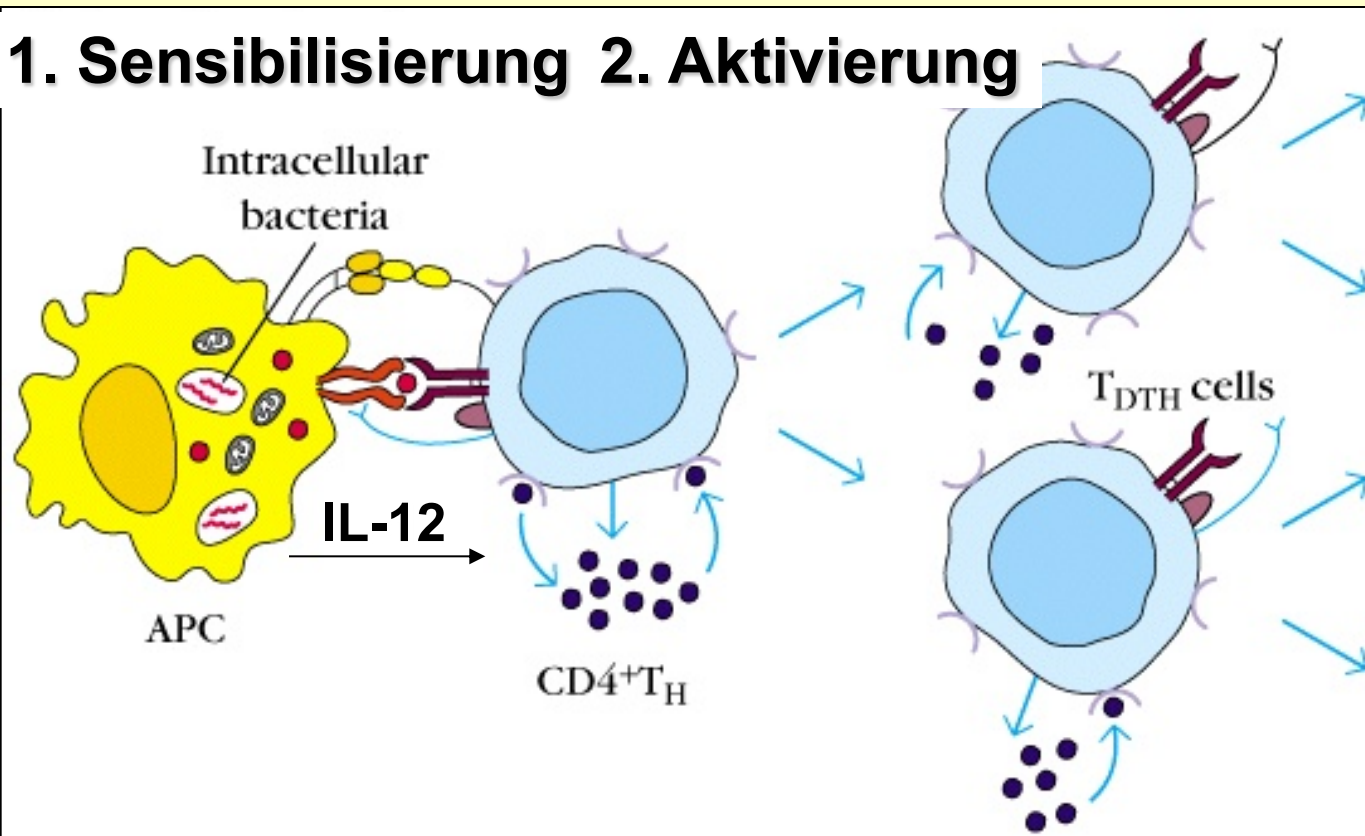
Gift-Eiche

Phasen der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (DTH)

- **Sensibilisierungsphase**: dauert 1-2 Wochen nach dem Primärkontakt mit dem Antigen.
APC (meistens Makrophagen oder Langerhans-Zellen) produzieren IL-12, um Th-Zellen zu induzieren.
- **Aktivierungsphase**: Th1-Aktivierung, Proliferation, manchmal CD8+ CTL-Aktivierung.
- **Effektorphase**: der sekundäre Antigenkontakt verursacht Th1-Gedächtniszell-Aktivierung, die Zytokine sezernieren (24h), und die dann Makrophagen aktivieren (Spitze in 48-72 Stunden).
Nur 5% der Leukozyten sind T-Zellen, 95% sind unspezifisch.

1. und 2. Phase der Reaktion vom verzögerten Typ (DTH)

1. Sensibilisierung 2. Aktivierung

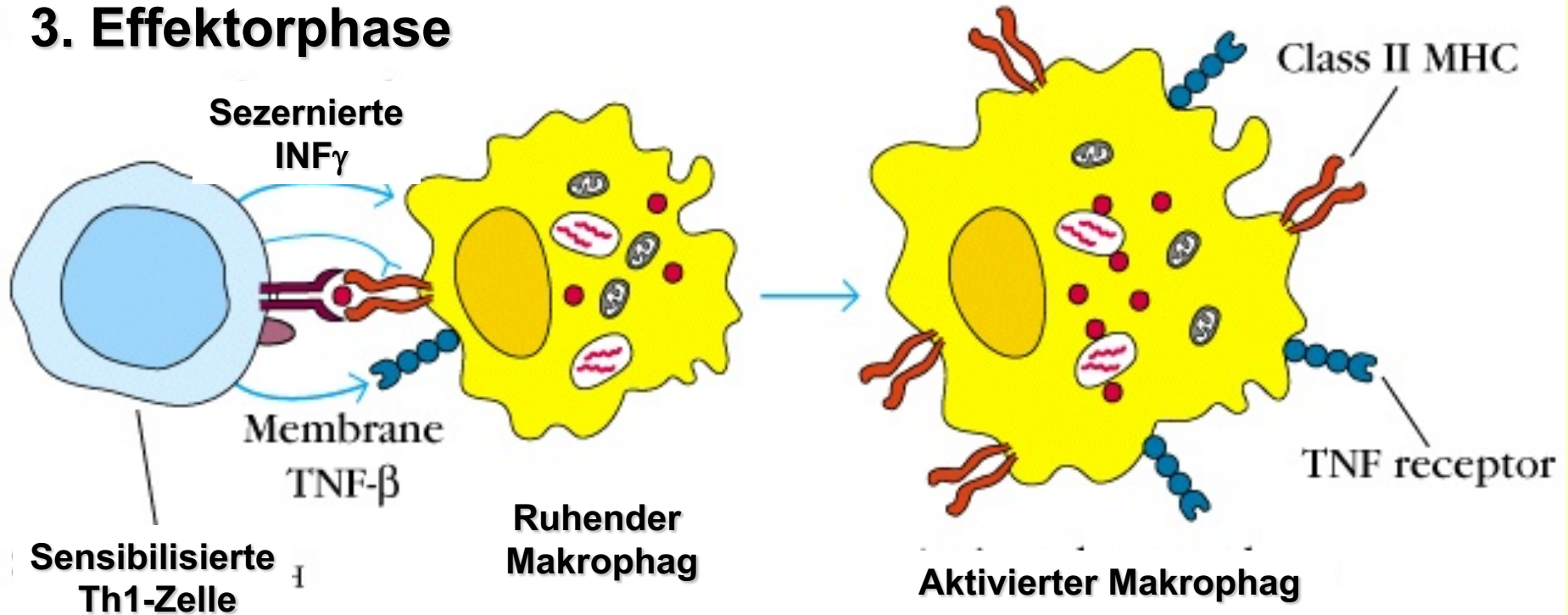


Antigen-presenting cells:
Macrophages
Langerhans cells

T_{DTH} cells:
T_H1 cells (generally)
CD8⁺ cells (occasionally)

Nach dem zweiten Antigenkontakt

3. Effektorphase



Th1-Produkte:

Cytokines: $\text{INF}\gamma$, $\text{TNF}\beta$, IL-2,
IL-3, GM-CSF

Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

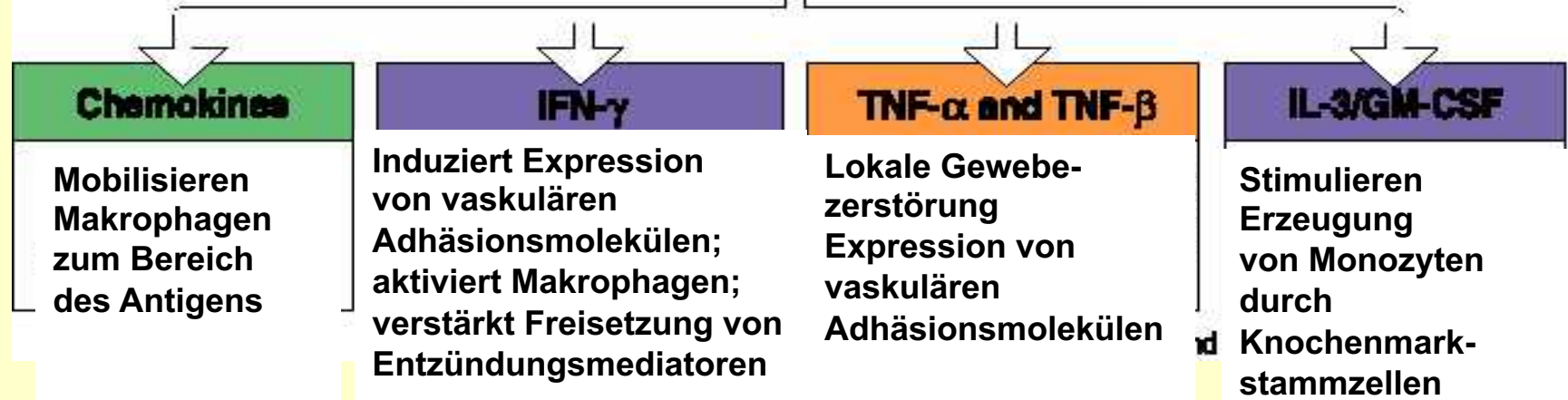
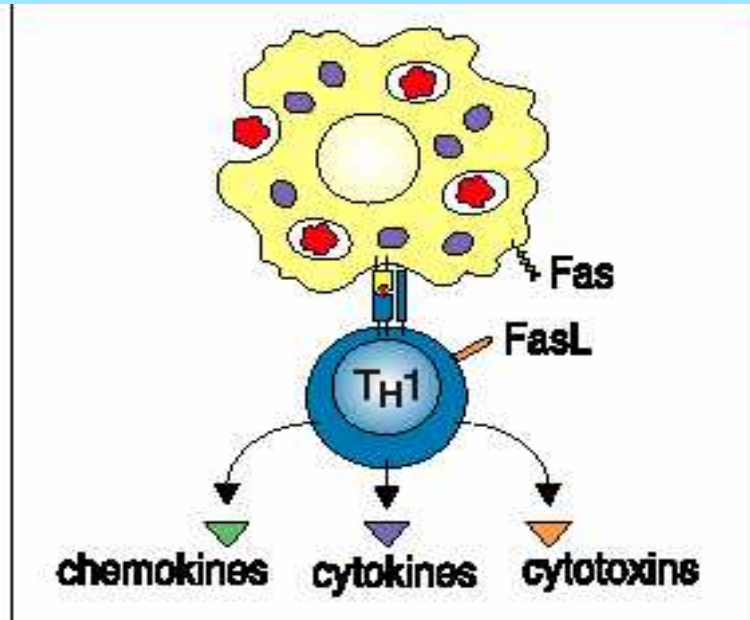
Wirkungen der Makrophagenaktivierung:

- ↑ Class II MHC molecules
- ↑ TNF receptors
- ↑ Oxygen radicals
- ↑ Nitric oxide

Zytokine von Th1-Zellen

Figure 10.34

Antigen wird durch Gewebemakrophagen prozessiert und stimuliert Th1-Zellen



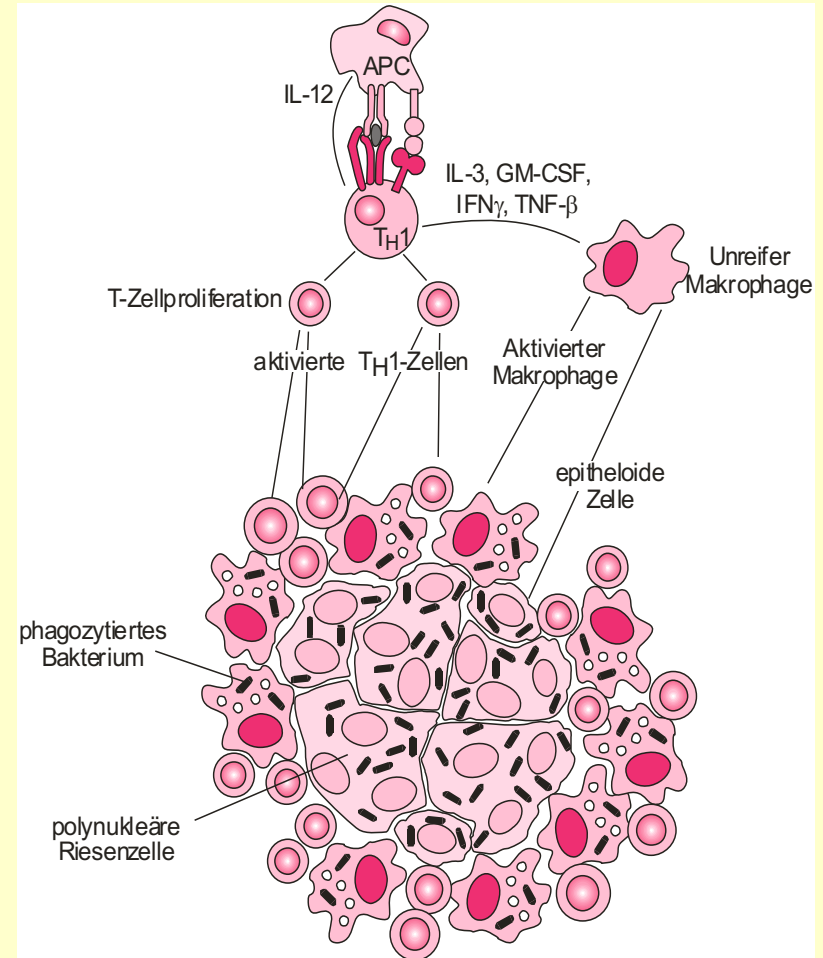
Aktivierungsphasen der Makrophagen

Ruhend	LPS	Aktiviert	IFN γ	Hyperaktiviert
----->		----->		
Phagozytosis		Antigenpräsentation		Tumorzelle und Parasitentötung
Chemotaxis				Tumorzellbindung
Proliferation		verminderte Prolif.		keine Proliferation
keine Zytotoxizität				keine APC
MHC II -, niedrige O ₂ freie Radikale		MHC II+, hohe O ₂ freie Radikale		MHCII -, hohe O ₂ TNF, Sekretion der zytotoxischen Proteasen

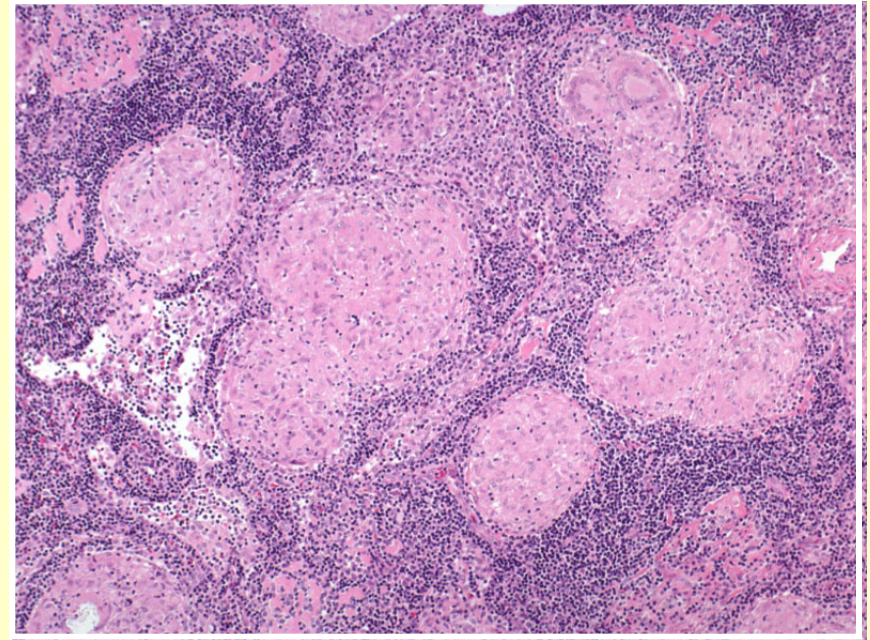
4. Phase der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV = DTH)

- Granulomatöse Reaktion: wenn intravesikuläre Krankheitserreger in den Zellen überleben (persistieren), lösen eine verlängerte DTH-Antwort aus – **chronische Infektion**
- → die ununterbrochene Makrophagenaktivierung durch kontinuierliches Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion führt zur Entstehung eines **Granuloms (Knötchens)**.
- Riesenzelle, epitheloide Zelle
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

Struktur eines Granuloms



Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose



Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion

