

Grundlagen der Immunologie

(Zahnmedizin)

Entwicklung der Zellen des Immunsystems

Katalin Olasz

Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems

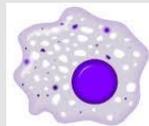
Angeboren:

1. Granulozyten:



Neutrophile, eosinophile, basophile

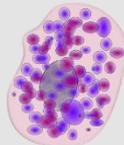
2. Monozyten (Blut), Makrophagen (Gewebe)



3. Dendritische Zelle (DC), Follikuläre Dendritische Zelle (FDC)



4. Mastzelle



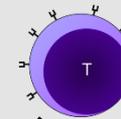
5. NK Zelle (natural killer)



Adaptiv:

T Zelle

B Zelle



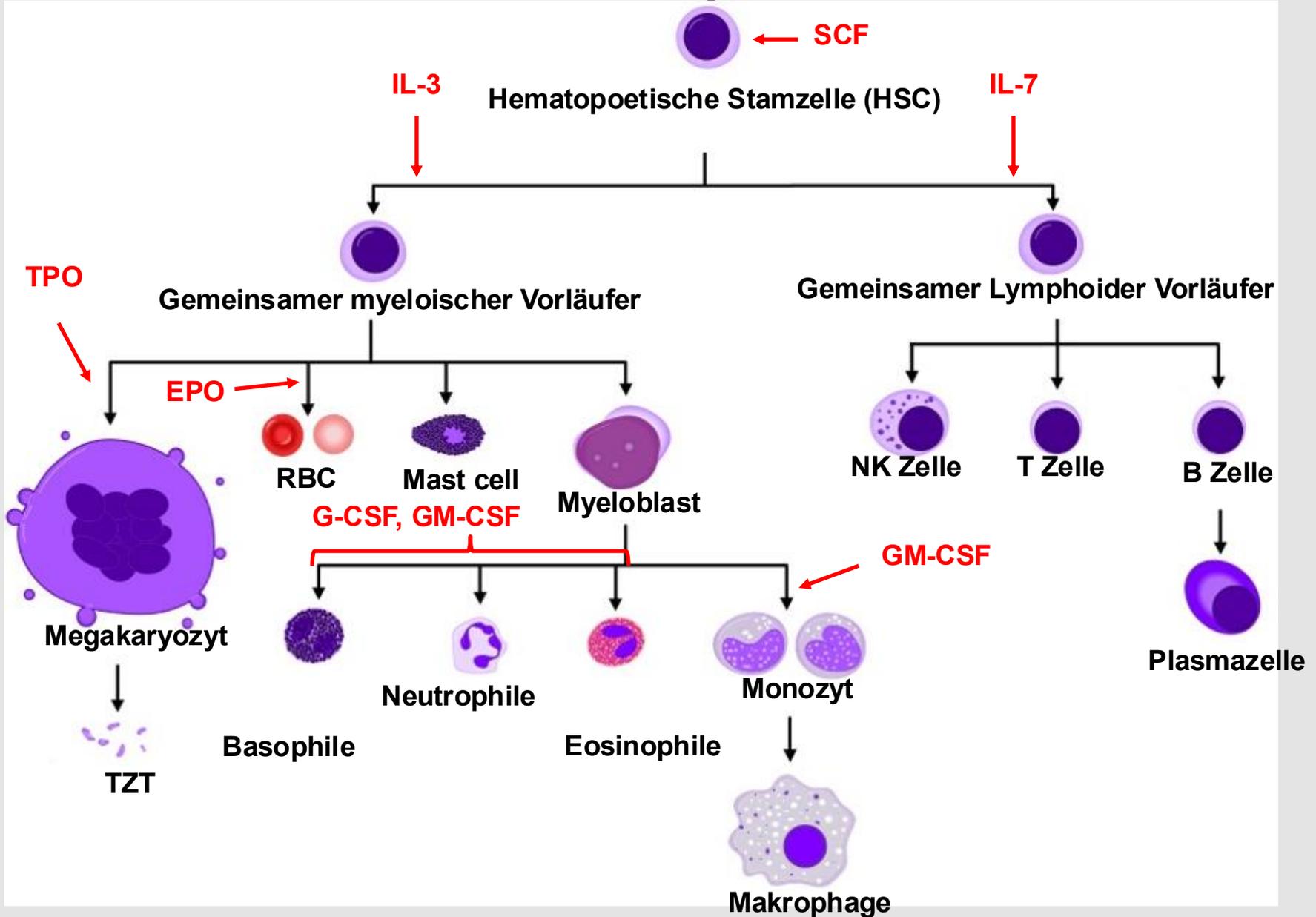
Zytotoxisch

Helfer



Plasmazelle

Hämatopoese



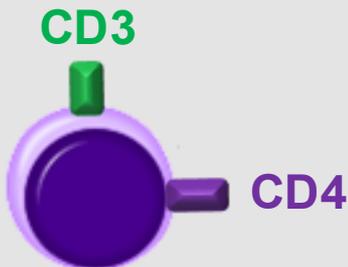
CD Marker



T Zelle



B Zelle



Bestimmte Zellen (z.B. Lymphozyten) können nicht immer aufgrund ihrer Morphologie unterschieden werden.

Verschiedene Zellen können mit Hilfe von Molekülen die sie auf der Zelloberfläche oder im Zytoplasma exprimieren identifiziert und unterschieden werden.

IMMUNPHÄNOTYP: Das charakteristische molekulare Muster eines Zelltyps wird durch die Benutzung von Antikörpern bestimmt.

Solche Oberflächenmoleküle erhielten eine standardisierte Nomenklatur:

CD = **Cluster of differentiation**, Benutzung: CD + Nummer, e.g.: CD1, CD2, CD3, CD4, etc...

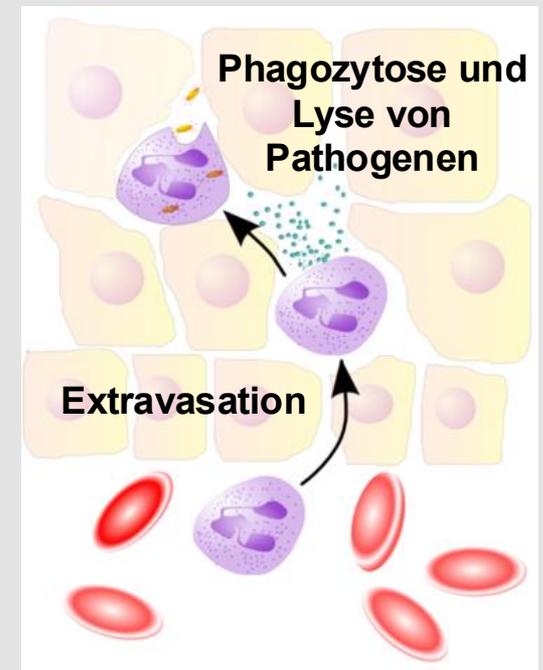
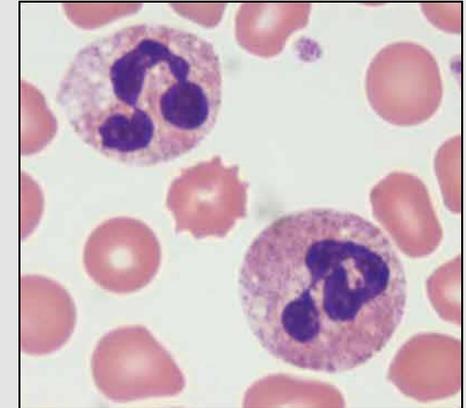
Die Struktur und Funktion der CD Marker variiert.

Beispiel für Immunphänotyp:
CD3+/CD4+/CD8- → Helfer T Zelle

Neutrophile Granulozyten

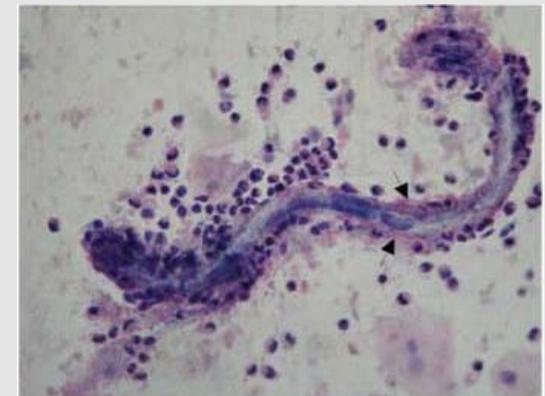
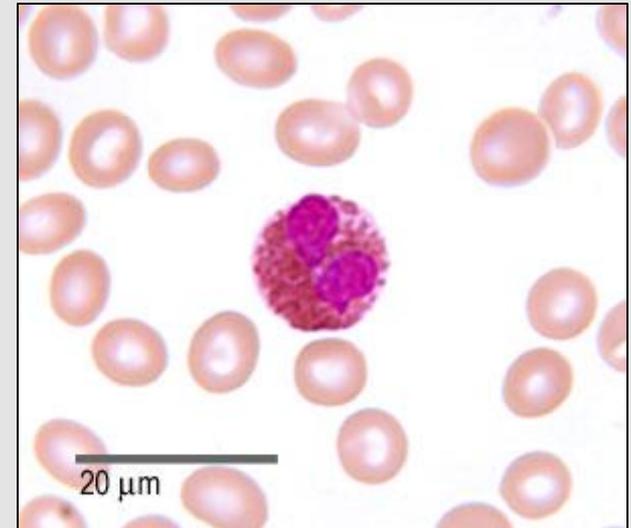
Leukozyten %	55-70
Hauptfunktion:	Elimination von Pathogenen, Entfernung von Gewebetrümmern
Erkennung durch:	PRR (Mustererkennung), Fc Rezeptor , Komplementrezeptor
Inhalt der Granulen:	Verdauungsenzyme
Elimination des Pathogens:	Phagozytose, oxidativer Burst, Degranulation
Produzierte Mediatoren:	Inflammatorische Zytokine
Fc Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Rolle bei Krankheiten:	Entzündungsreaktion

Rot: Nur möglich nach Aktivierung der adaptiven Immunität



Eosinophile Granulozyten

Leukozyten %	2-4
Hauptfunktion:	Schutz vor multizellularen Parasiten
Erkennung:	PRR, Fc Rezeptor
Inhalt der Granulen	Toxische Proteine, Enzyme
Elimination des Erregers:	Degranulation
Produzierte Mediatoren:	Prostaglandine, Leukotriene, Inflammatorische Zytokine
Fc Rezeptor:	FcεR (bindet IgE)
Rolle in Krankheiten:	Allergische Reaktionen

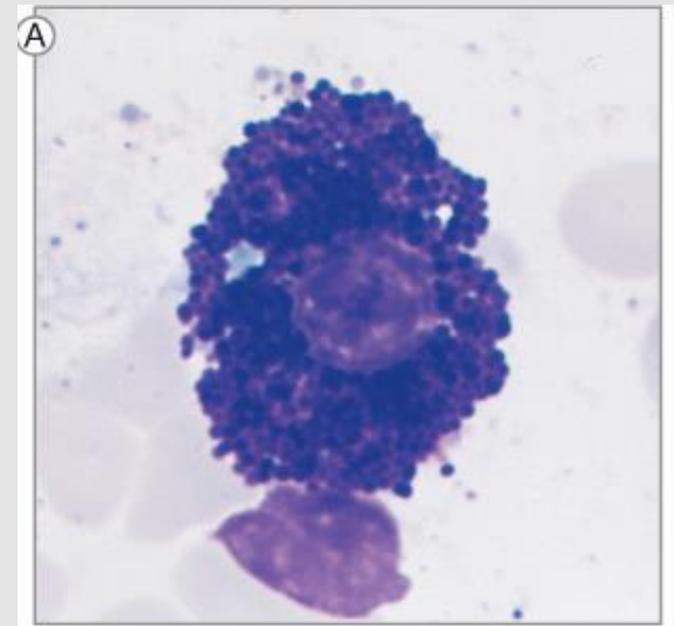
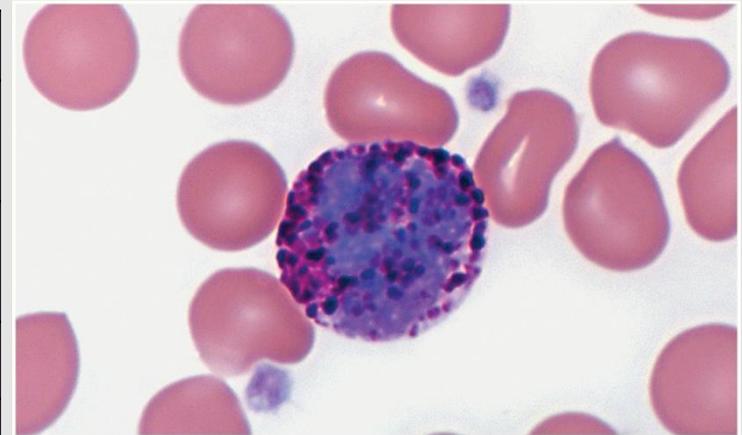


Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Eosinophile umzingeln eine *Strongyloides stercoralis* Larve. (Sputum eines Falles von parasitischer Pneumonie)

Basophile Granulozyten

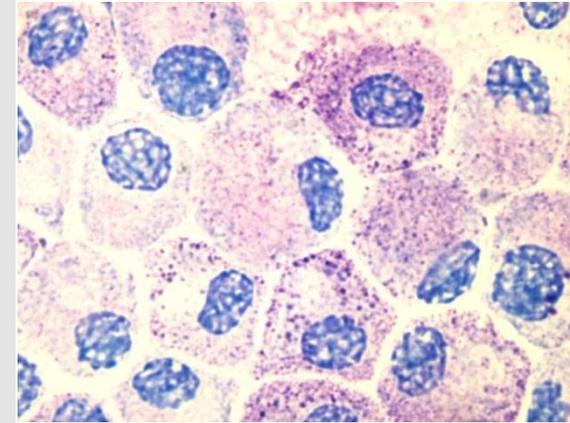
Leukozyten %	0-1
Hauptfunktion:	Schutz vor Multizellularen Parasiten
Erkennung:	PRR, Fc Rezeptor
Inhalt der Granulen:	Histamin, Heparin
Elimination des Erregers:	Degranulation
Produzierte Mediatoren:	Zytokine (z.B. IL-4), Leukotrienes
Fc Rezeptor:	FcεR (bindet IgE)
Rolle in Krankheiten:	Allergische Reaktionen



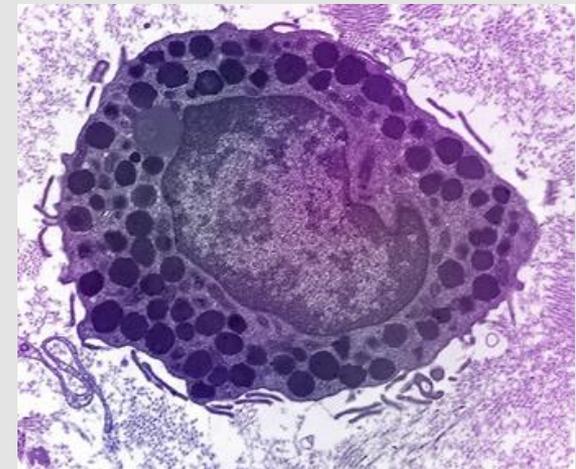
Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Mastzellen (mastozyten)

Auffindbar im:	Gewebe
Hauptfunktion:	Schutz vor multizellularen Parasiten
Erkennung:	PRR, Fc receptor
Inhalt der Granulen:	Histamin, Heparin, Enzyme
Elimination des Erregers:	Degranulation
Produzierte Mediatoren:	Zytokine, Leukotriene
Fc Rezeptor:	FcεR (bindet IgE)
Rolle in Krankheiten:	Allergische Reaktionen



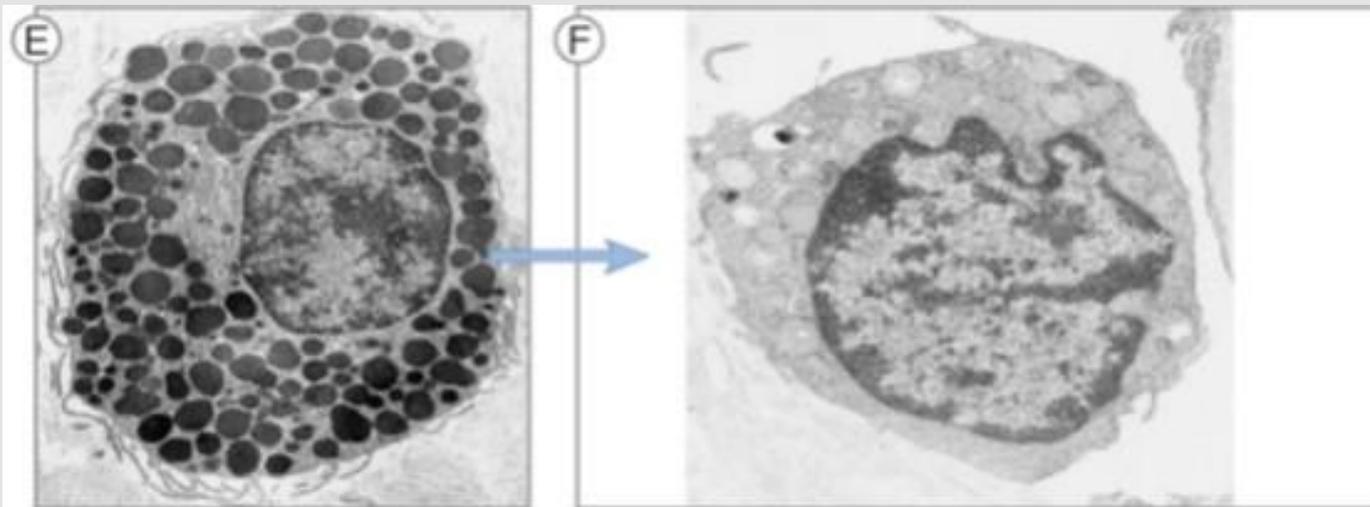
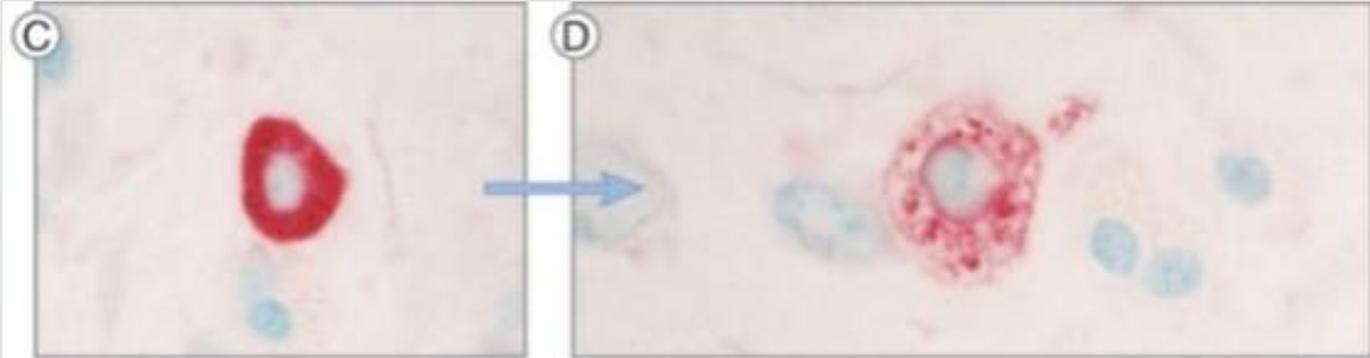
Mastzellkultur
(Toluidinblau Färbung)



Mastzelle (Elektronenmikroskopie)

Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Schnelle degranulation einer Mastzelle



Monozyten, Makrophagen

Leukozyten %:	2-8
Hauptfunktionen:	Phagozytose, Antigen Präsentation, Zytokinproduktion,
Ort der Antigenpräsentation:	Lokal, im Gewebe
Erkennung:	PRR, Fc Rezeptor , Komplementrezeptor
Elimination des Erregers:	Phagozytose, oxidativer Burst
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Rolle in Krankheiten:	Typ IV. Hypersensibilität



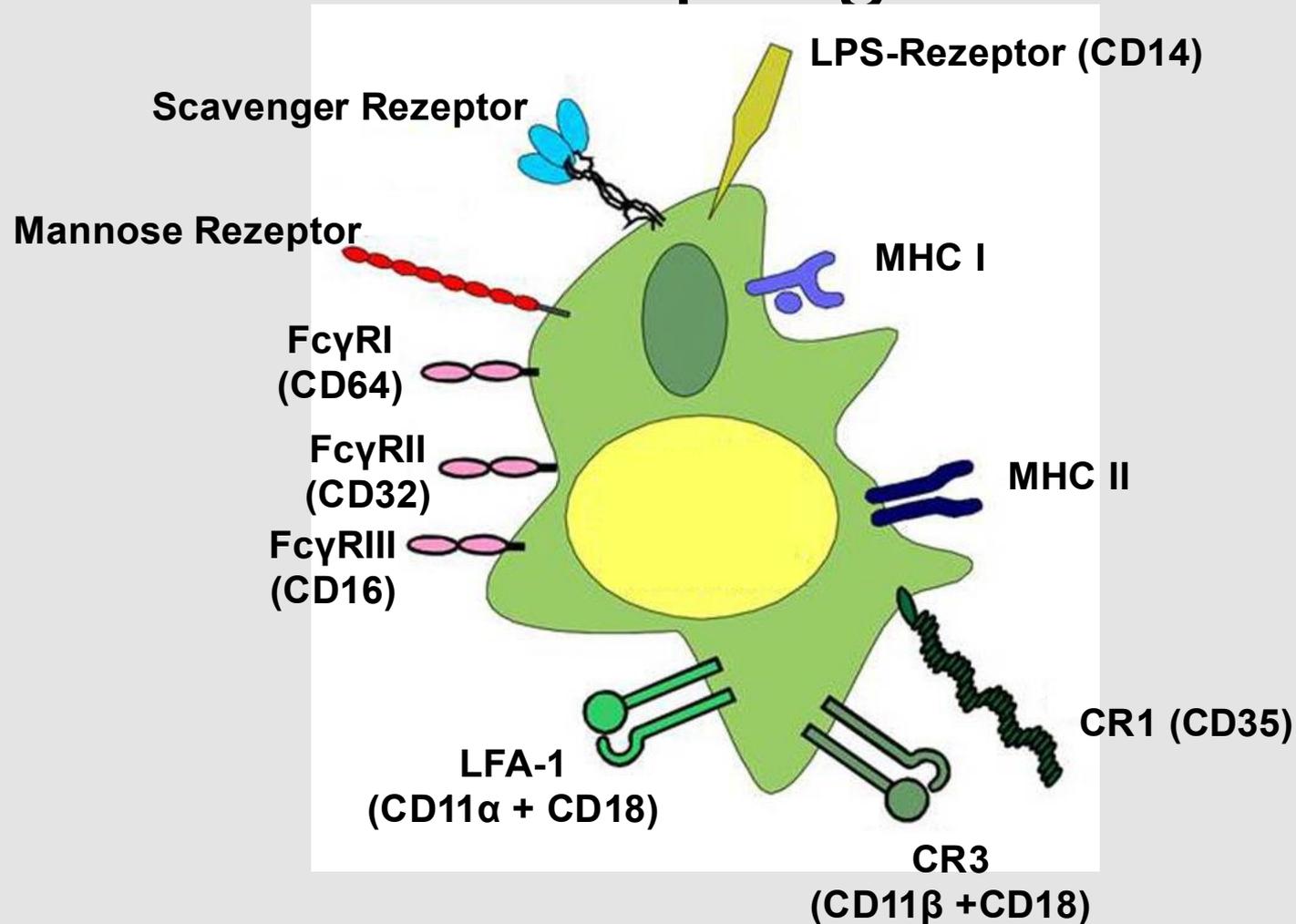
Eine Makrophage phagozytiert ein Bakterium (SEM Bild)



Monozyt im Blutausstrich

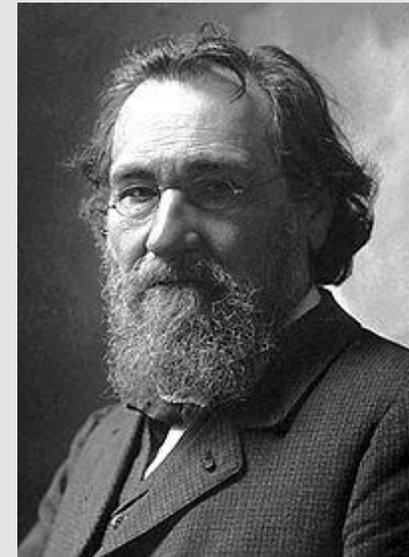
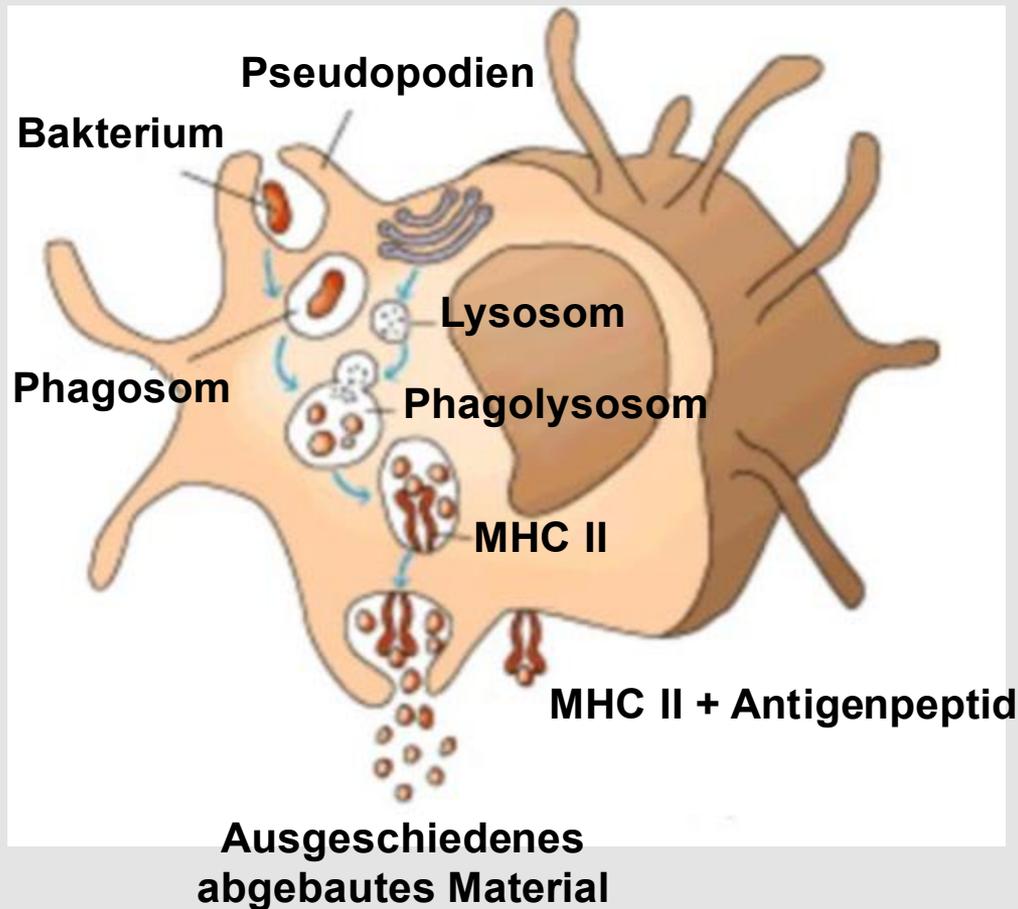
Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Oberflächenmoleküle von Makrophagen



Phagozytose

Phagozytose und Antigenpräsentation durch Makrophagen



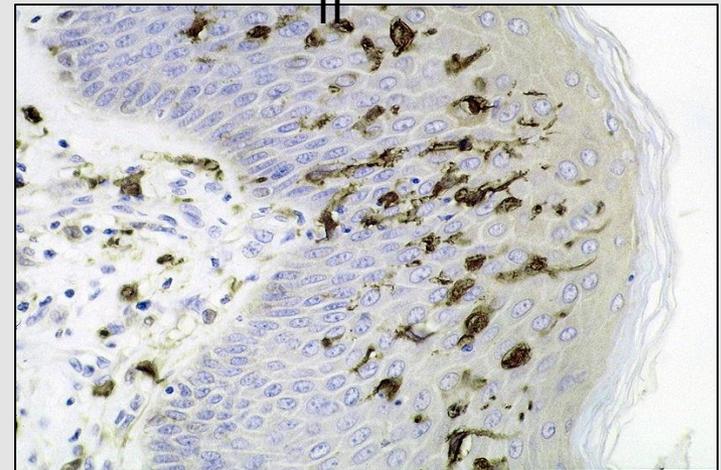
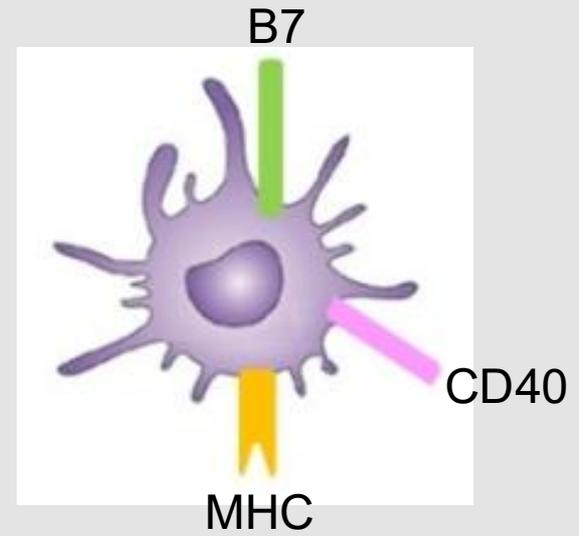
Ilya Ilyich Mechnikov der Makrophagen und das Phänomen der Phagozytose entdeckte.



Erhielt 1908 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin zusammen mit Paul Ehrlich als "Anerkennung ihrer Arbeit über Immunität".

Dendritische Zelle (DC)

Auffindbar im:	Gewebe
Hauptfunktion:	Antigenpräsentation
Ort der Antigenpräsentation:	In den sekundären Lymphorganen
Erkennung:	PRR, Fc Rezeptor
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc Rezeptor:	FcyR (bindet IgG)
Rolle in Krankheiten:	Autoimmunität, HIV Infektionen

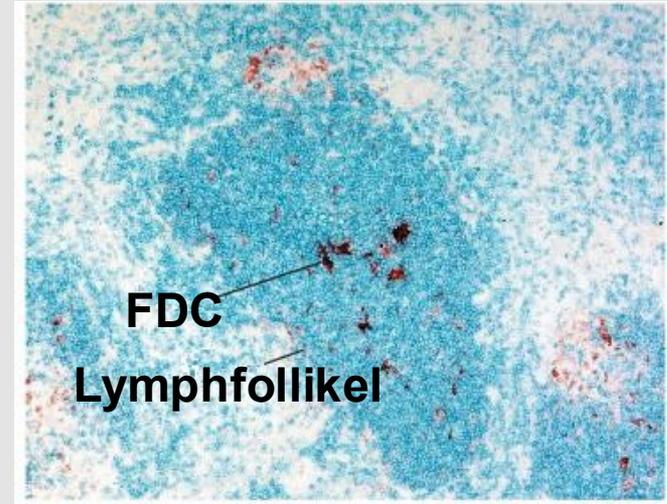


Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Dendritische Zellen in der Haut eines mit *Mycobacterium ulcerans* infizierten Patienten. (Immunhistochemie)

Folikuläre Dendritische Zelle (FDC)

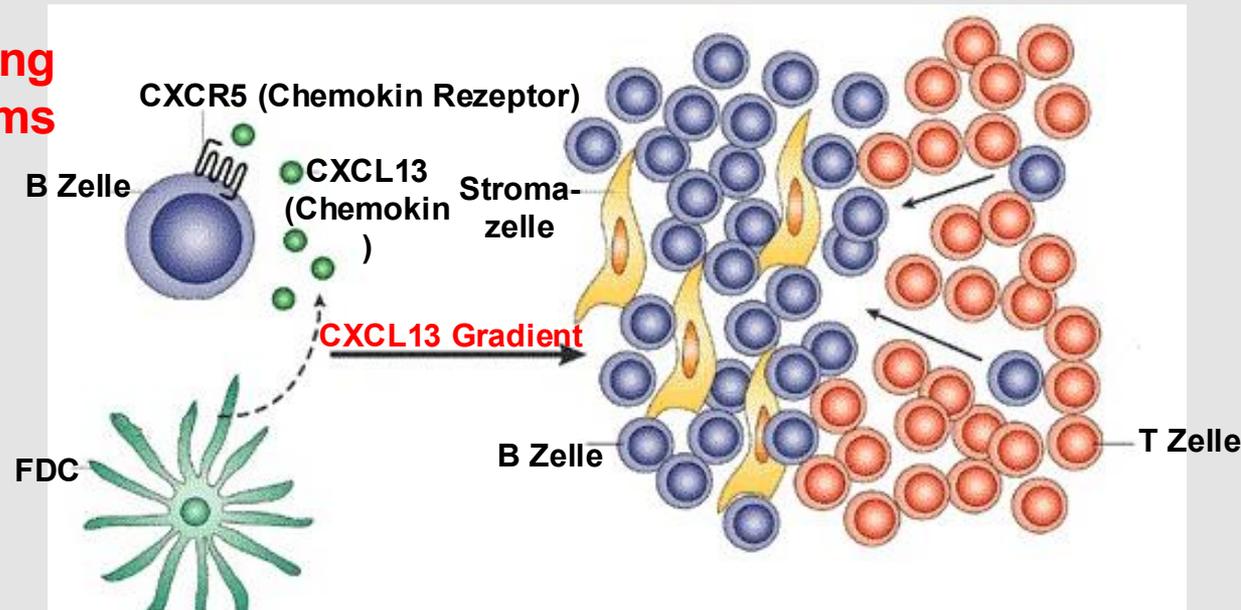
Auffindbar in:	Lymphfollikel
Hauptfunktion:	Bildung von Follikeln, Antigen im Follikel für B Zellen behalten
Erkennung:	Fc Rezeptor, Komplement Rezeptor
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)



Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Iccosome:

- Antigen
- Antikörper + Fc Rezeptor
- Komplement + Komplement Rezeptor



Zellen der lymphoider Linie

Angeborene lymphoid
Zellen (ILC)



HABEN KEINE ANTIGEN-
ERKENNUNG REZEPTOREN

Lymphozyten



HABEN ANTIGEN-
ERKENNUNG
REZEPTOREN

Es gibt keine
Unterschiede in
Morphologische
Aspekten.

LYMPHOCYTEN

NATÜRLICHE



$\gamma\delta$ T Zelle



B1 Zelle



T Zelle (CD3+)



B cell (CD19+)



$\alpha\beta$ T Zelle



B2 Zelle

ADAPTIVE



Helper T Zelle (CD4+)

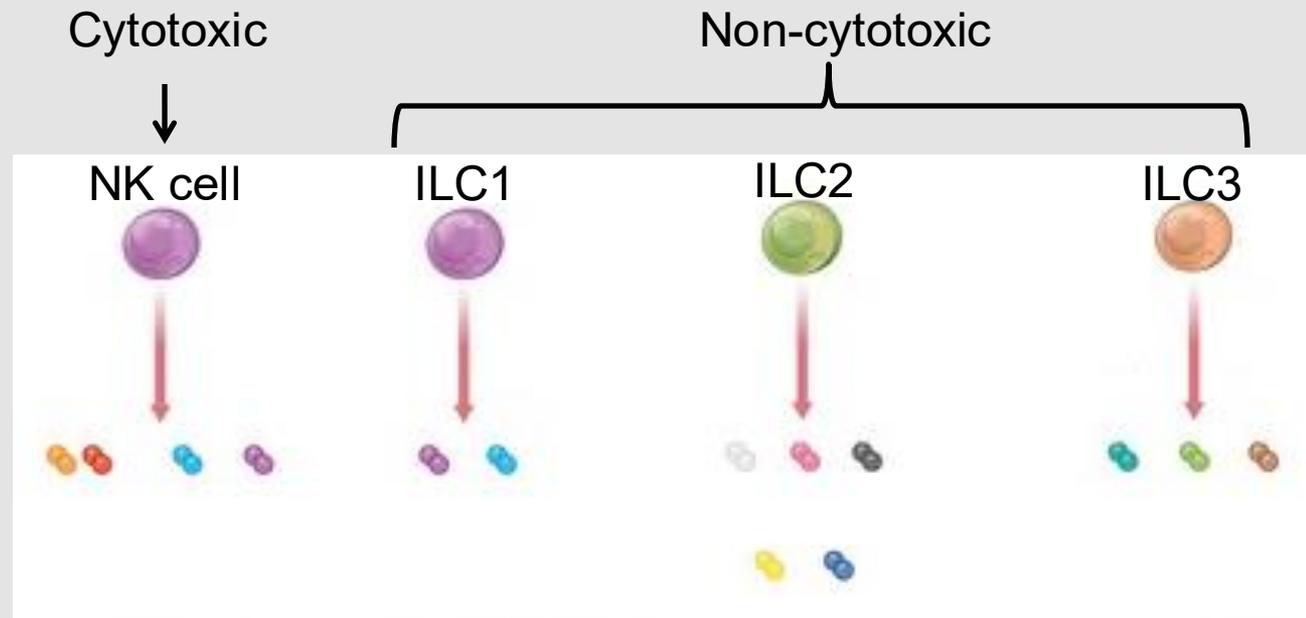


Zytotoxische T Zelle (CD8+)

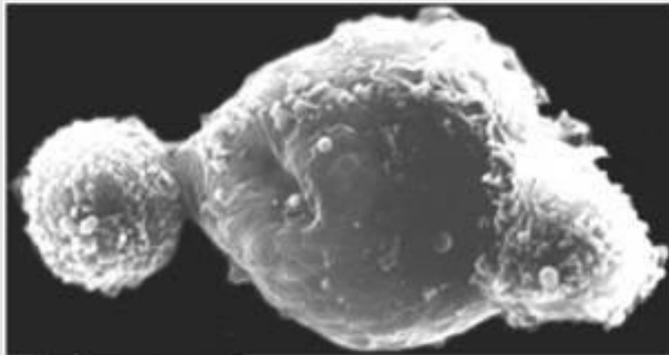
Angeborene lymphoide Zellen (Innate lymphoid cells=ILC)

- Sie können auf Grund ihre Morphologie von Lymphozyten NICHT unterscheidet aber **sie haben keine Antigenerkennung-Rezeptoren**.
- Sie werden auf Grund ihre Funktionelle Eigenschaften (zB. Zytokinproduktion, Transkriptionsfaktorexpression oder zytotoxische Aktivität klassifiziert.
 - Gruppe 1 ILCs:
 - **NK cells**
 - ILC1
 - Gruppe 2 ILCs:
 - ILC2
 - Gruppe 3 ILCs:
 - ILC3/LTi

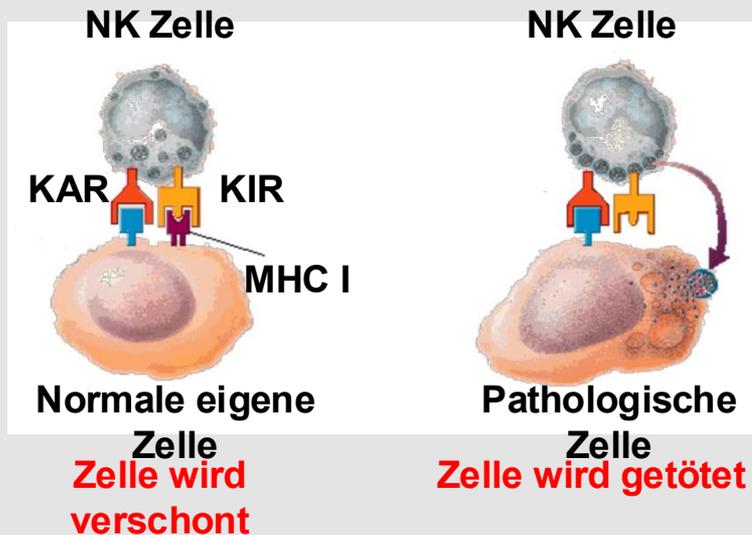
Cytokines →



Natürliche Killer Zellen (NK cells)



Zwei NK Zellen töten eine Krebszelle.
(SEM Bild)



Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Blut Lymphzellen %:	≈ 10
Hauptfunktionen:	Töten von, mit intrazellulären Erregern infizierten, Zellen, Töten von Krebszellen
Erkennen:	KAR → Töten des Ziels KIR → Ziel verschonen Fc Rezeptor, Komplement Rezeptor
Zytotoxizität:	Fas-FasL, Perforin, Granzyme
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Characteristische Marker:	CD56

Lymphozyten

Leukozyten %:	25-40*
Hauptfunktion:	ADAPTIVE IMMUNITÄT
Erkennung:	Antigen-spezifische Rezeptoren (TCR, BCR)

* Inklusive NK Zellen



B Zelle
(CD19+)



Antikörper
Produktion



Zytotoxische T Zelle
(CD8+)



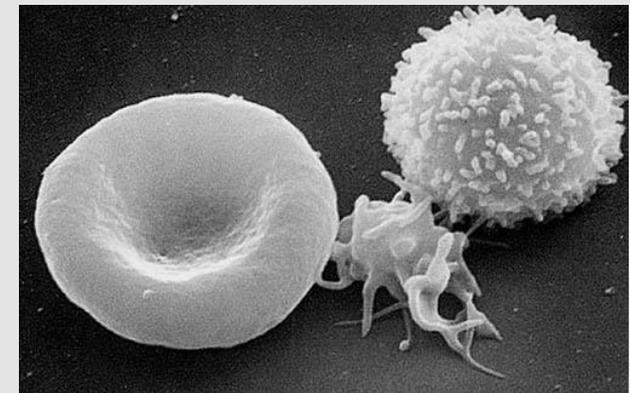
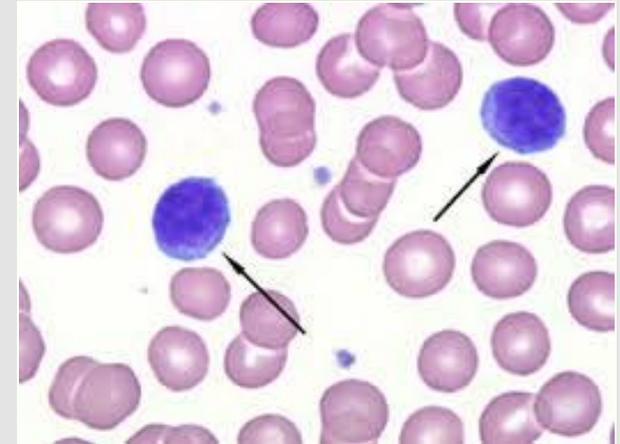
Direktes töten von
Zielzellen (infiziert
oder tumorös)



Helfer T Zelle
(CD4+)



Regulation der
Immunantwort

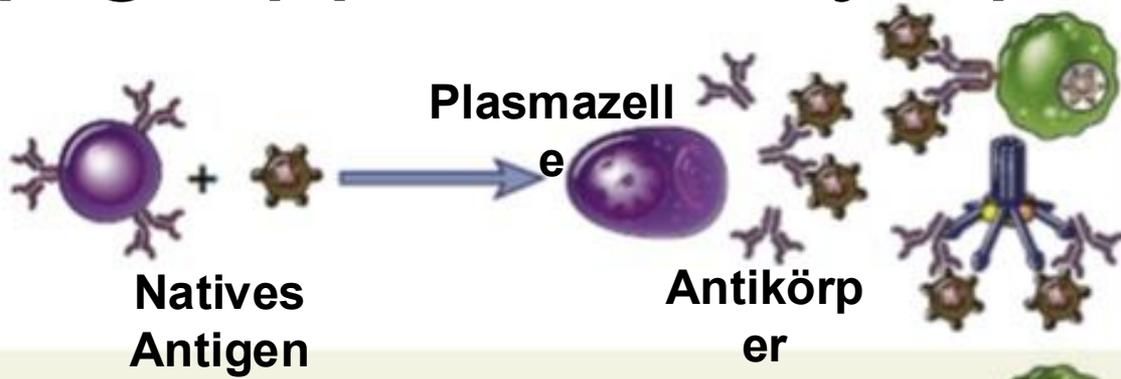


Ein Erythrozyt, ein Plättchen
und ein Lymphozyt
(SEM image)

Alle der oben genannten sind ANTIGEN-SPEZIFISCH!

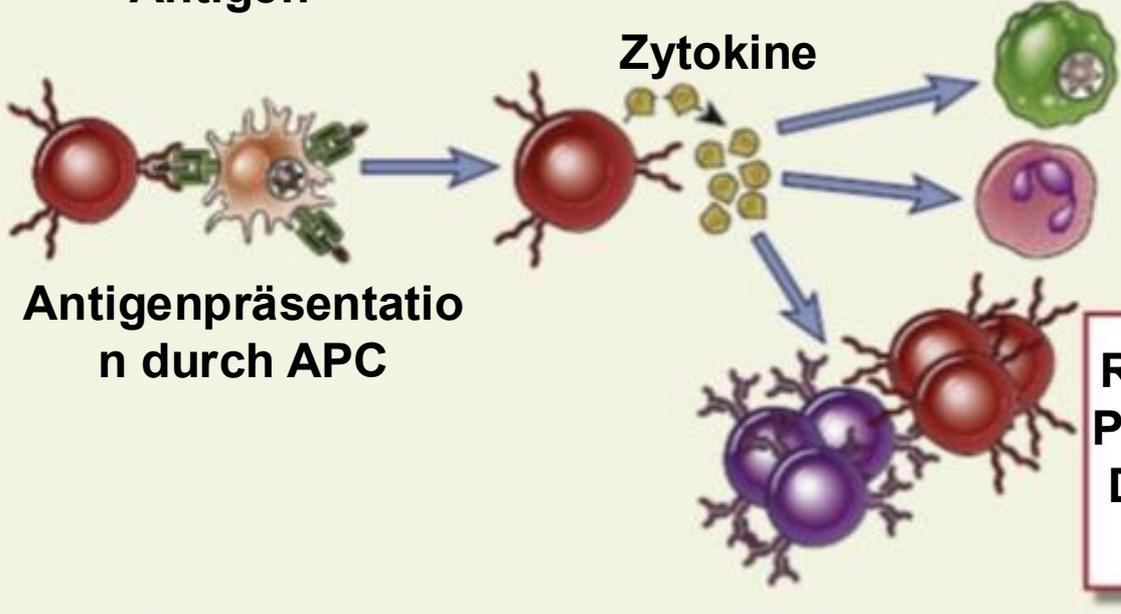
Hauptgruppen der Lymphozyten

B Zelle



Neutralisierung des Erregers, erhöhte Phagozytose

Helfer T Zelle



Activation der Makrophagen
Inflammation

Regulierung der Proliferation und Differenzierung zu T und B Zellen

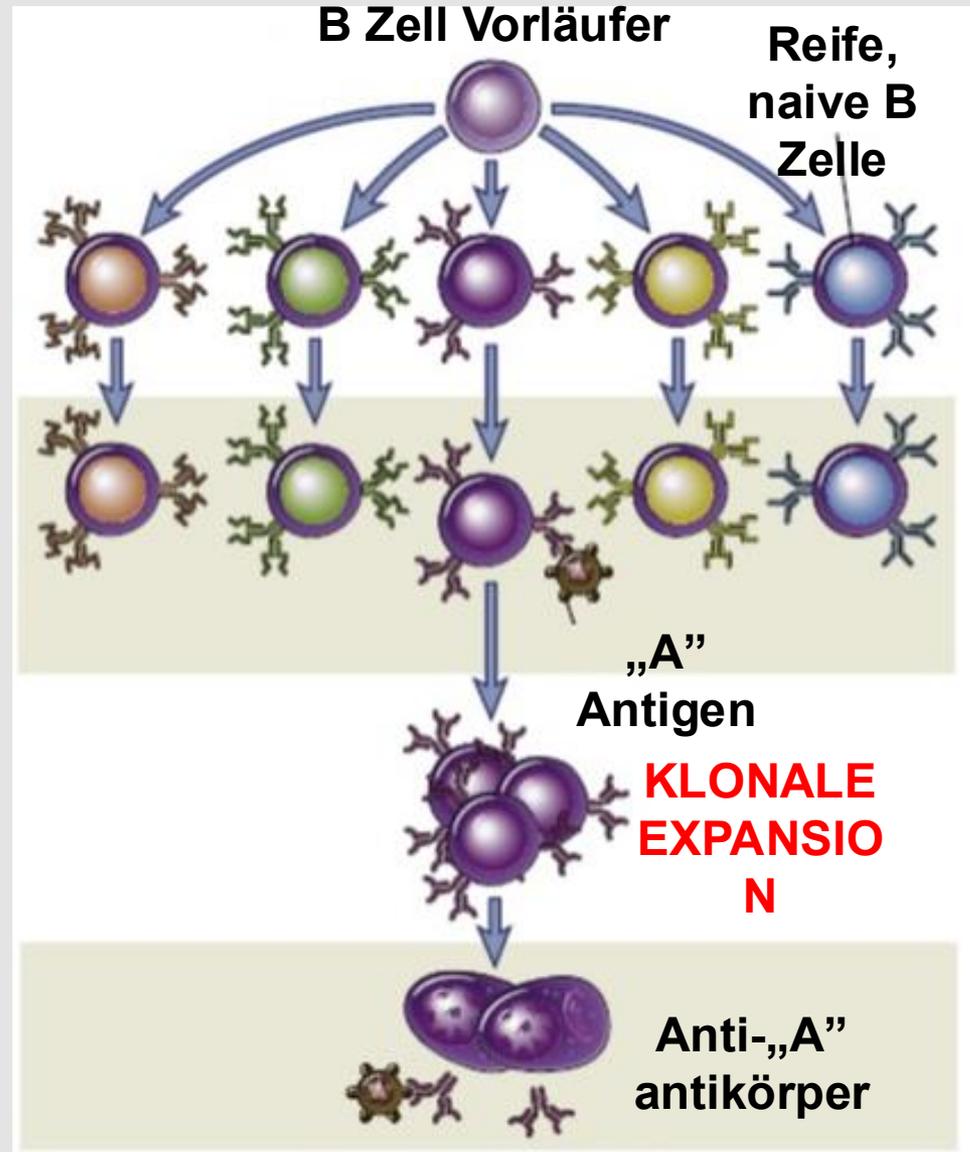
Zytotoxische T Zelle



Tötung infizierter Zellen

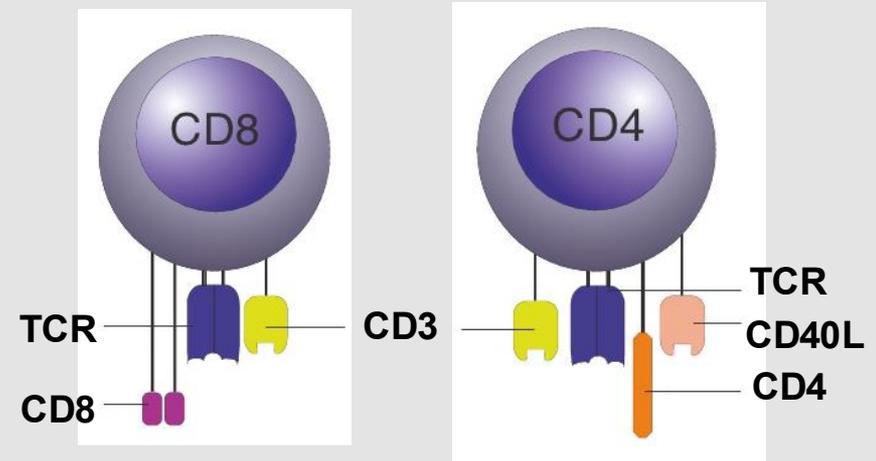
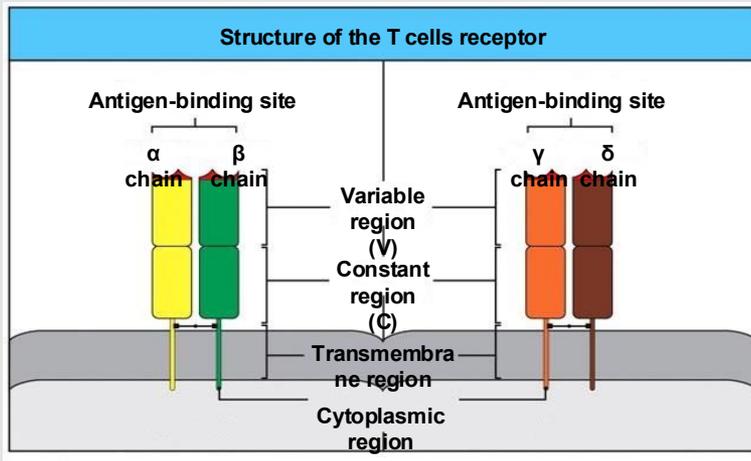
Klonalität

1. Jedes neu produzierte Lymphozyt exprimiert einen **einzigartigen antigen-bindenden Rezeptor**.
2. Nur Lymphozyten die ein **Antigen erkennen** werden **aktiviert**. Diese Zellen proliferieren und produzieren **Klone** von sich selbst. Jede Schwesterzelle hat den gleichen Antigenerkennungs Rezeptor.
3. Diese Klone werden zu **Effektor Zellen** differenzieren, die an der Immunantwort teilnehmen. (z.B. Effektor-Plasmazellen produzieren Antikörper)



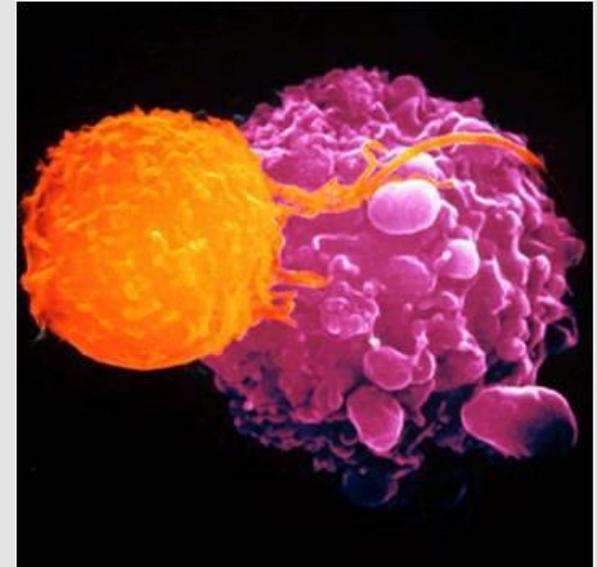
T Zellen

Hauptfunktion:	Antigenspezifische Tötung von Zielzellen (CD8+), Regulation von Immunantwort mit Zytokine (CD4+)
Erkennung:	MHC, antigenspezifische TCR
Mögliche TCR Typen:	$\alpha\beta$ und $\gamma\delta$
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Haupttypen von $\alpha\beta$ T Zellen:	CD4+ Helper CD8+ Zytotoxische
Stammort:	Knochenmark, Thymus
Karakteristische marker:	CD3 (formiert Komplex mit TCR)



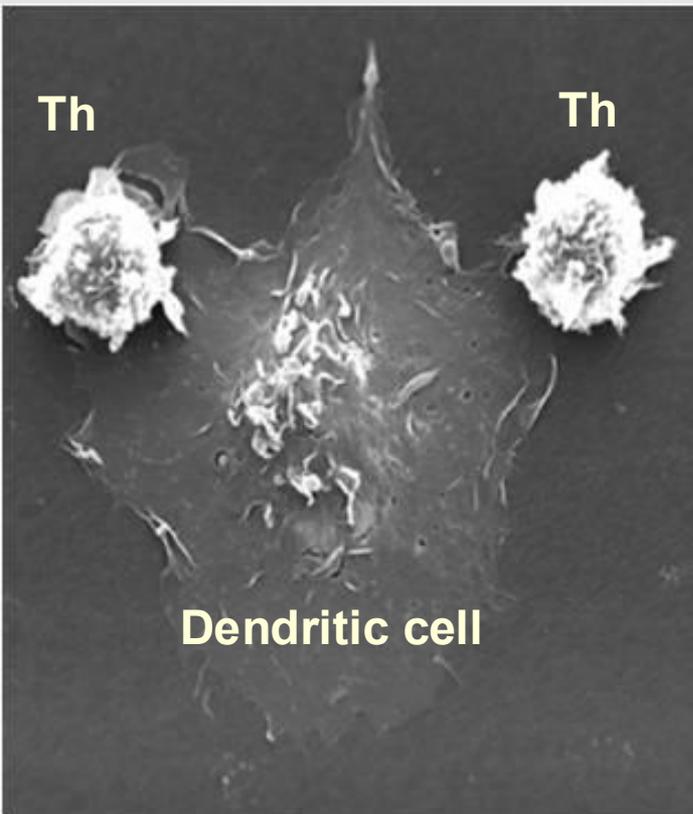
Zytotoxische T Zellen (Tc oder CTL)

Blut T Zellen:	1/3
Hauptfunktion:	Effektorzelle der zellulären Immunität
Erkennung:	Durch MHC I, Antigen-spezifischer TCR
Zielzellen zur Tötung:	Infiziert mit IZ Erregern, Krebs, Fremde- (Transplantation!)
Erkannte Antigene:	Endogene (aus dem Zytoplasma der Zielzelle)
Zytotoxizität:	Fas-FasL, Perforin, Granzyme
Immunphänotyp:	CD3+/CD8+/CD4-



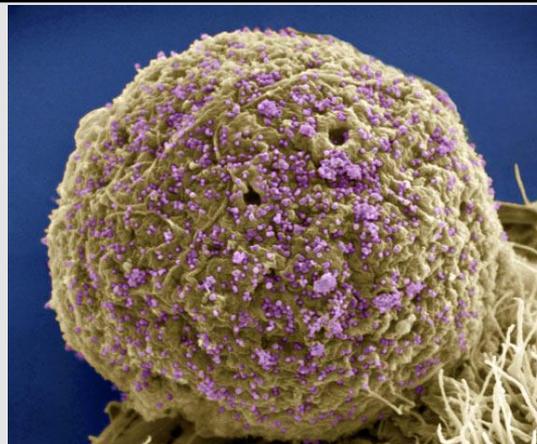
Eine zytotoxische T Zelle tötet eine Krebszelle. (SEM Bild)

Helfer T Zelle (Th)



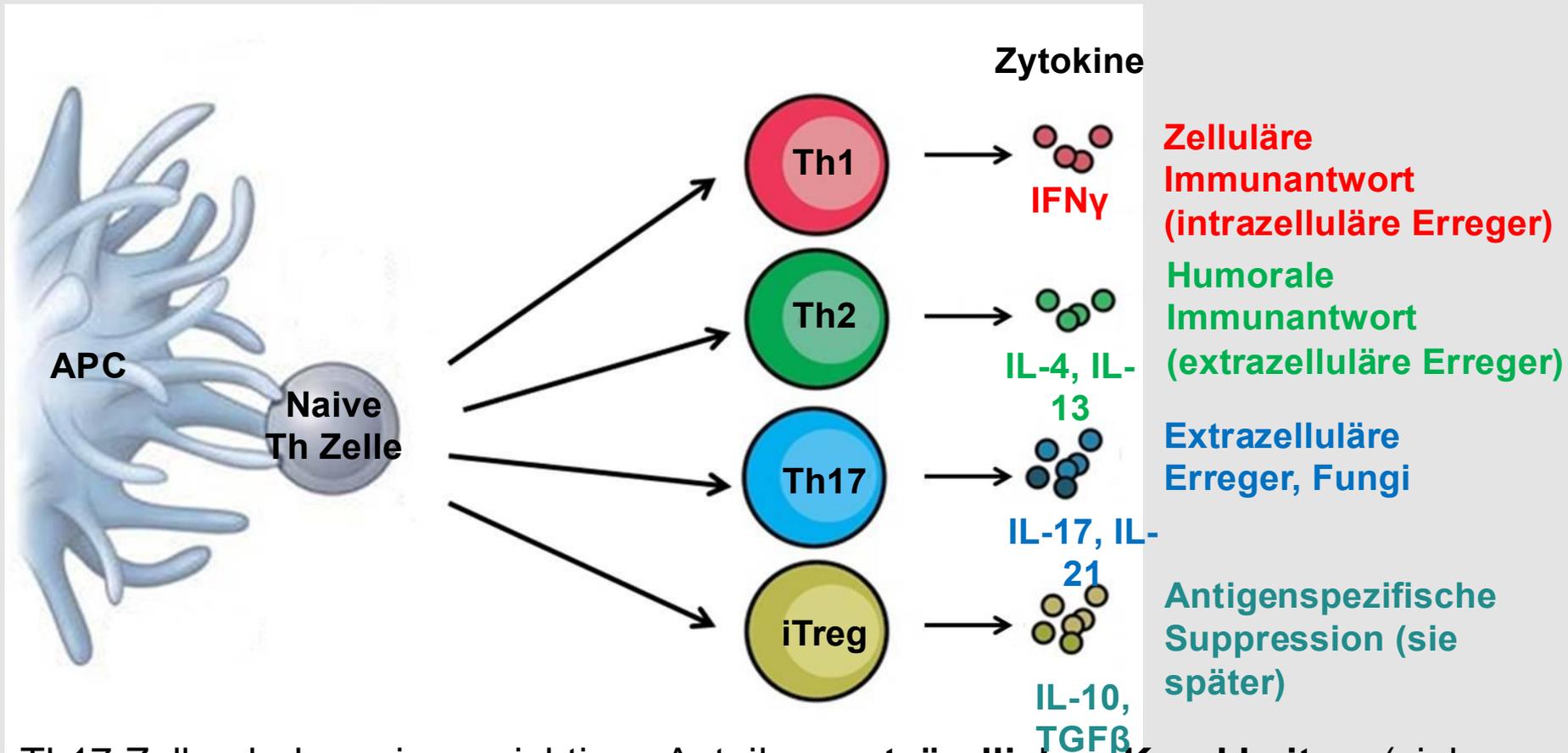
Zwei Helfer T Zellen angeheftet an einer Dendritischen Zelle.
(SEM Bild)

Blood T Zellen:	1/3
Hauptfunktion:	Regulation der Immunantwort
Erkennung:	Durch MHC II, antigenspezifische TCR
Erkannte Antigene:	Exogene (abgebaut in Phagosom)
Immunphänotyp:	CD3+/CD4+/CD8-
Rolle in Krankheiten:	Autoimmunität, HIV Infektion



Gelb-braun: Th Zelle
Lila: **HIV** Virionen
(SEM Bild)

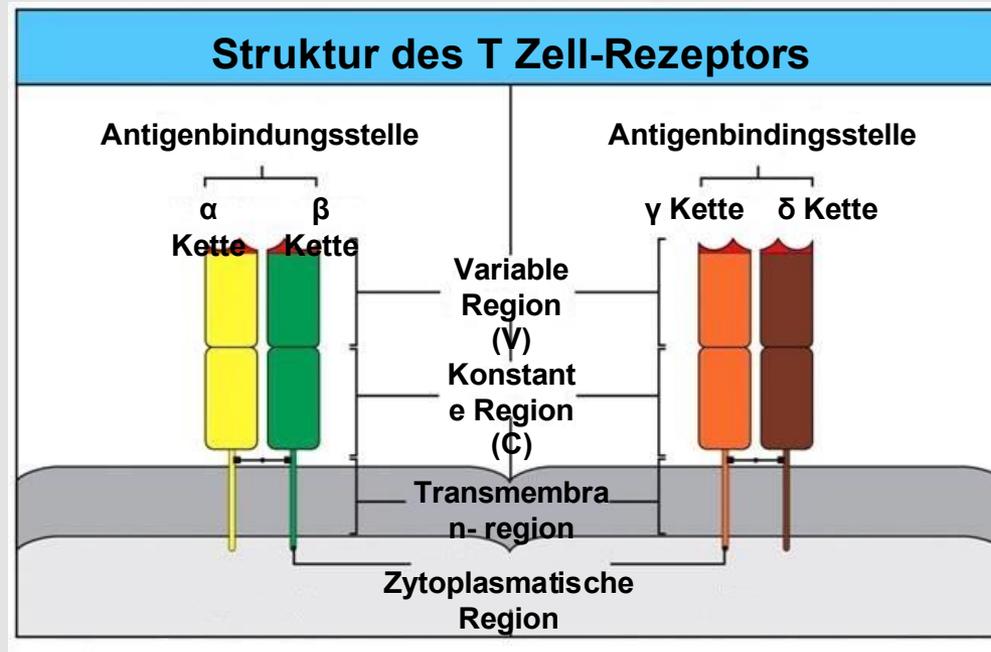
Hauptsubtypen der Th Zellen



- Th17 Zellen haben einen wichtigen Anteil an **entzündlichen Krankheiten**. (siehe später)
- **Regulatorische T Zellen** (Treg): Sie können andere Immunzellen hemmen (**Suppression**, siehe später), ihr Immunphänotyp ist: **CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺**

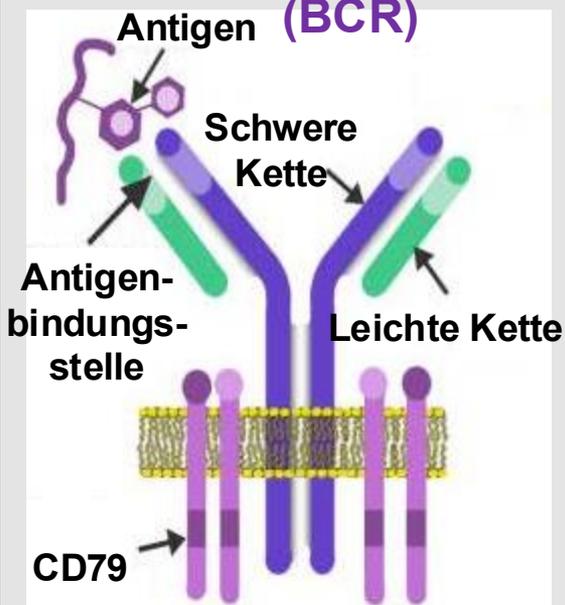
$\gamma\delta$ T Zellen

- Sie exprimieren TCRs die aus γ - und δ -Ketten bestehen.
- Sie sind “**innate-like lymphocytes**” (ähneln also ILCs), sind aber nicht so gut charakterisiert wie $\alpha\beta$ T cells.^[17.]
- Man findet sie vor allem in der **Haut** und der **Mukosa**; normalerweise als Intraepitheliale Lymphozyten (IEL). Sie können in geringen Zahlen im peripheren Blut gefunden werden.
- Sie nehmen an den frühen Phasen der Immunantwort gegen invasive Erreger teil.
- Die Antigenerkennung ist **MHC-abhängig**.
- Sie erkennen vor allem **Lipidantigene**



B Zellen

B Zell-Rezeptor



Signalübertragung bei Antigenbindung

Blut Lymphzellen %:	10-15
Hauptfunktionen:	Antikörper Produktion, Antigenpräsentation
Erkennung:	Native Antigene durch antigen-spezifischem BCR
Haupttypen:	B1 und B2
Bildungsort:	Knochenmark
Charakteristische Marker:	CD19 (bildet ein Komplex mit dem BCR)

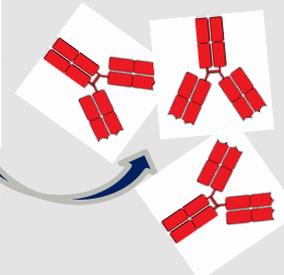


B Zelle

BCR = Oberflächen Immunoglobulin



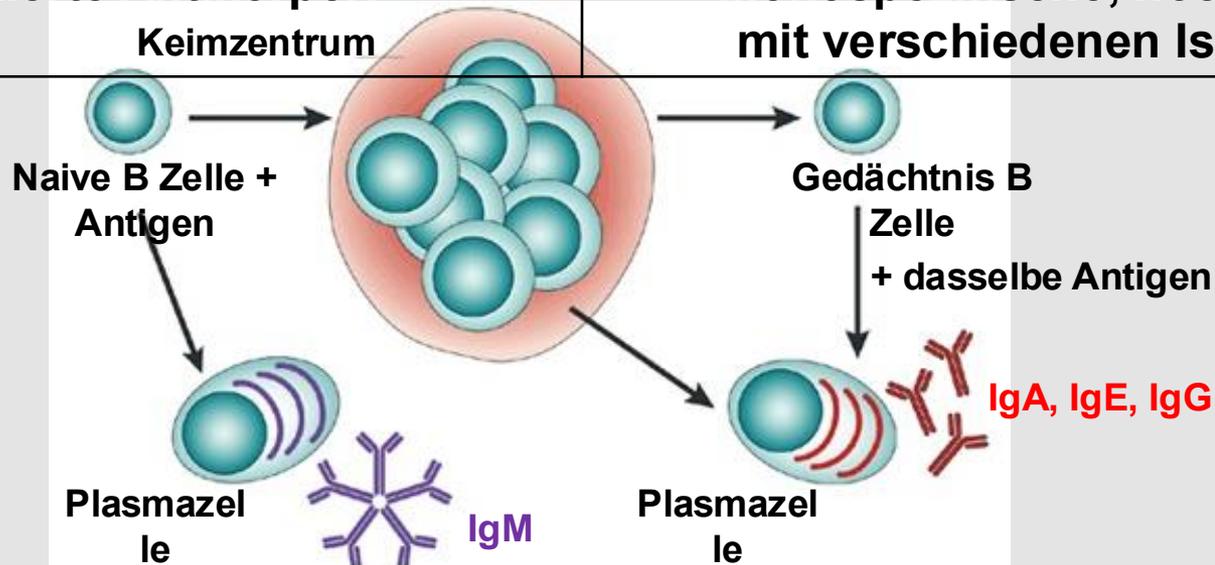
Plasmazelle



Antikörper gegen das selbe Antigen das vom BCR erkannt wird (sekretiertes Immunoglobulin)

B2 B Zellen

Auffindbar in:	Follikel der sekundären Lymphorgane, Blut
Hauptfunktionen:	Antikörper Produktion, Antigenpräsentation
Erkennung:	Native Antigene durch antigenspezifische BCR
Ort der primären Reifung:	Knochenmark
Ort der Antigen-abhängigen Reifung:	Keimzentrum
Produzierte Antikörper:	Monospezifische, hochaffine, mit verschiedenen Isotypen



B1 B Zellen

- Nur wenige können im peripheren Blut gefunden werden.
- **Sie sind innate-like lymphocytes**, die meisten befinden sich in serösen Membranen. (z.B. Peritoneum, Pleura, Perikard)
- Sie werden zuerst im Fötus gebildet und erneuern sich selbst in der Peripherie, und nicht im Knochenmark wie es bei B2 Zellen der Fall ist.
- Sie produzieren **natürliche Autoantikörper** die evolutionär **konservierte Eigene Antigene** binden können.
- Sie wurden zuerst als CD5+ B Zellen in Mäusen beschrieben.
- Der Immunphänotyp der menschlichen B1 Zellen ist noch immer kontrovers.

	B1 cells	B2 cells
Spontane Antikörper Herstellung	Signifikant	Minimal
Isotyp der produzierten Antikörper	IgM	IgM/IgG/IgA/IgE
Affinität und Spezifität der Antikörper	Polyspezifisch mit niedriger Affinität	Monospezifisch mit hoher Affinität
Affinitätsreifung, Gedächtnis	Nein	Ja

Danke für die Aufmerksamkeit!

