

Grundlagen der Immunologie

11-12. Vorlesung

Humorale Immunantwort

Adaptive Immunantwort

```
graph TD; A[Adaptive Immunantwort] --> B[Zelluläre]; A --> C[Humorale]; B <--> C;
```

The diagram illustrates the components of the adaptive immune response. At the top, a box labeled 'Adaptive Immunantwort' has two arrows pointing down to 'Zelluläre' and 'Humorale'. Below these, two horizontal arrows (one pointing right, one pointing left) connect the 'Zelluläre' and 'Humorale' boxes, indicating a reciprocal relationship between them.

Zelluläre

Humorale

Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung



Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

2.

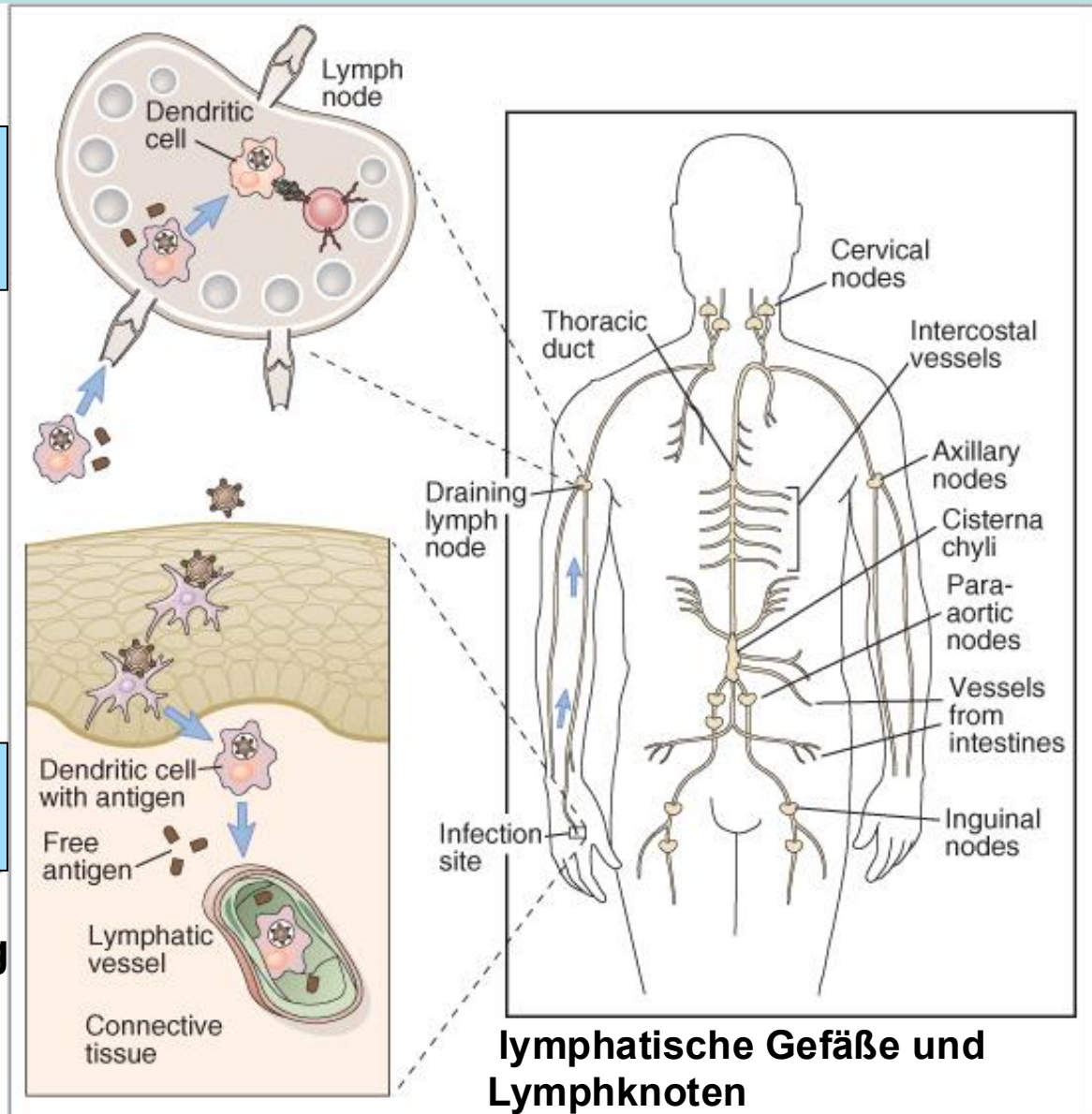
Antigen-
presentation und
T-Zell-
aktivierung



1.

Antigen-
aufnahme und
Transport

Entzündung



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)

Natives Antigen - gelangt mit Lymphe in die umliegenden Lymphknoten
- mit Blut in die Milz

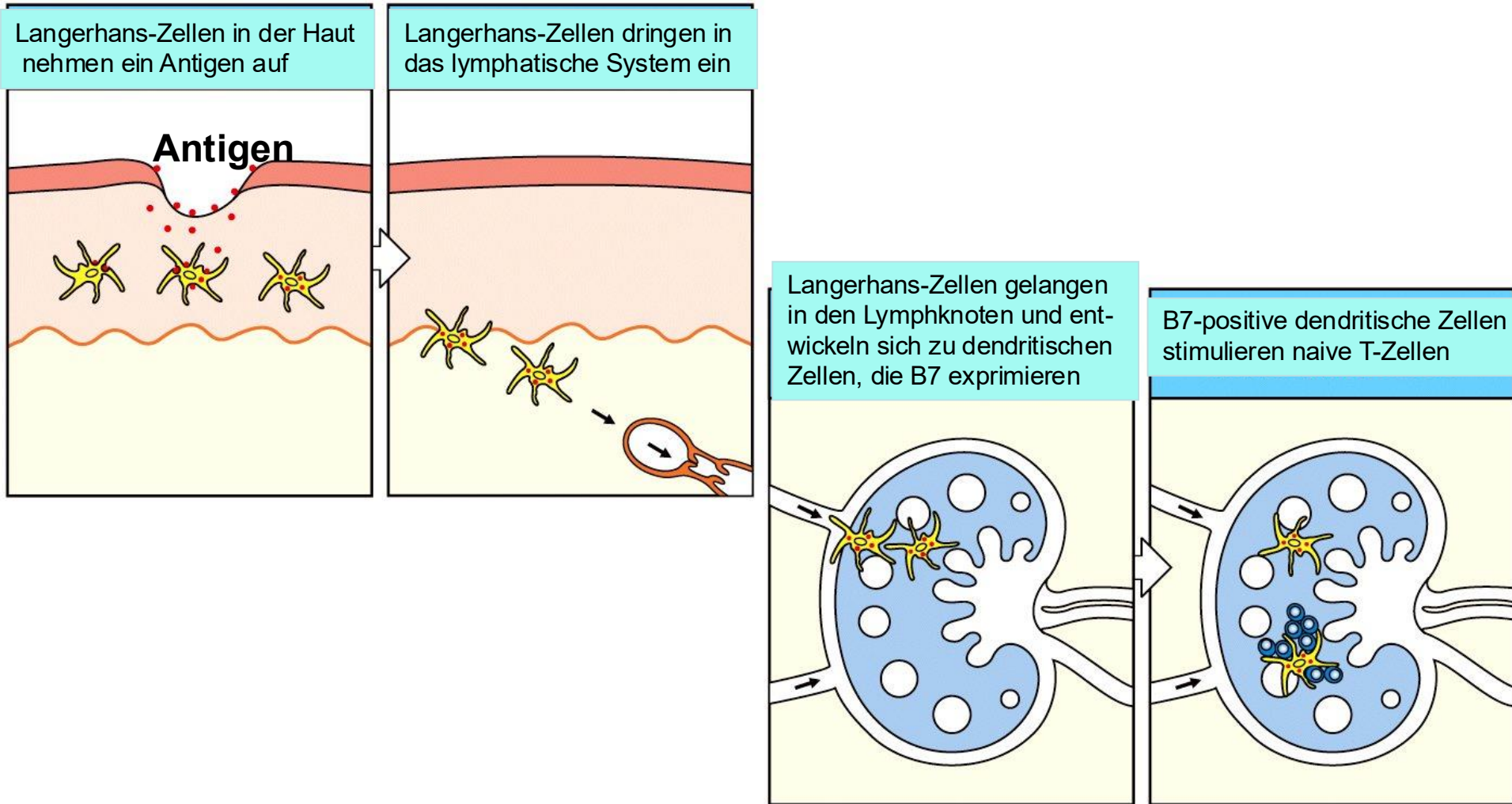
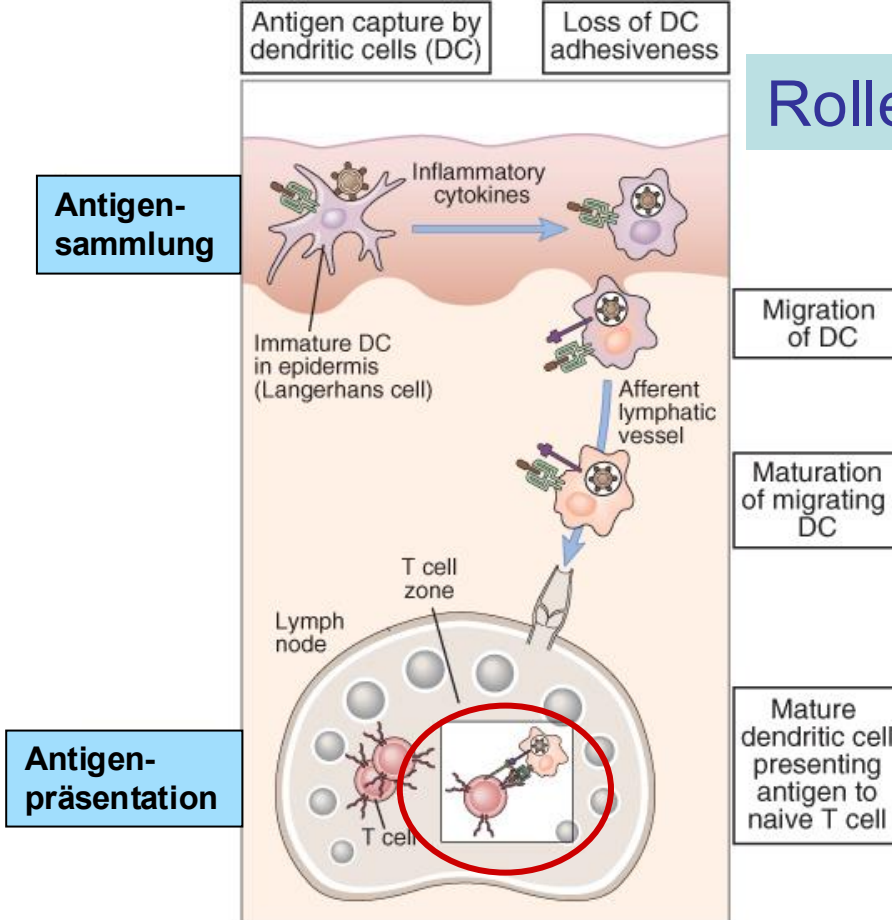


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rolle der dendritischen Zellen



	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



T Lymphozyt Rezirkulation

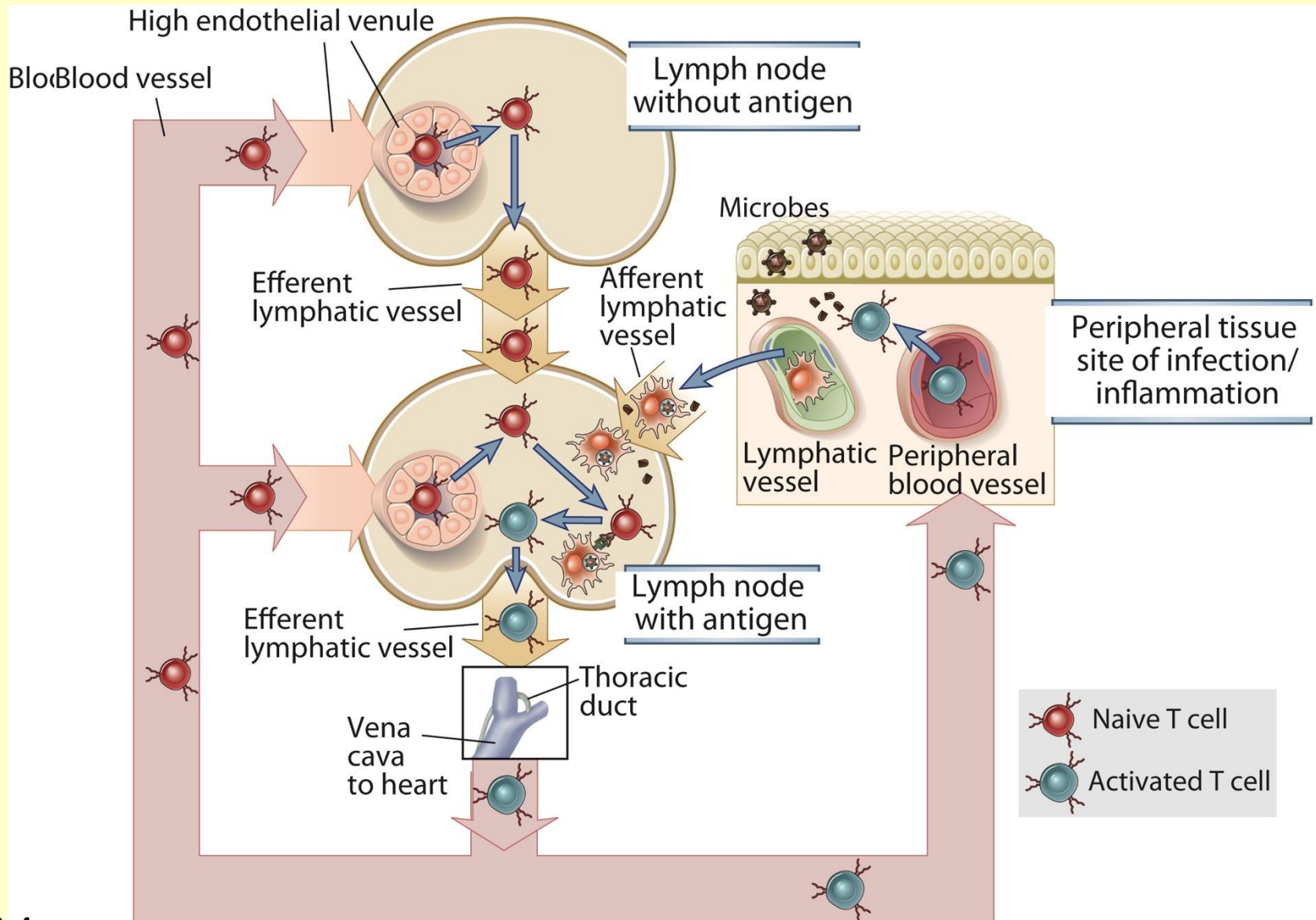


Fig. 3-4



High Endothelial Venules (HEV 1)

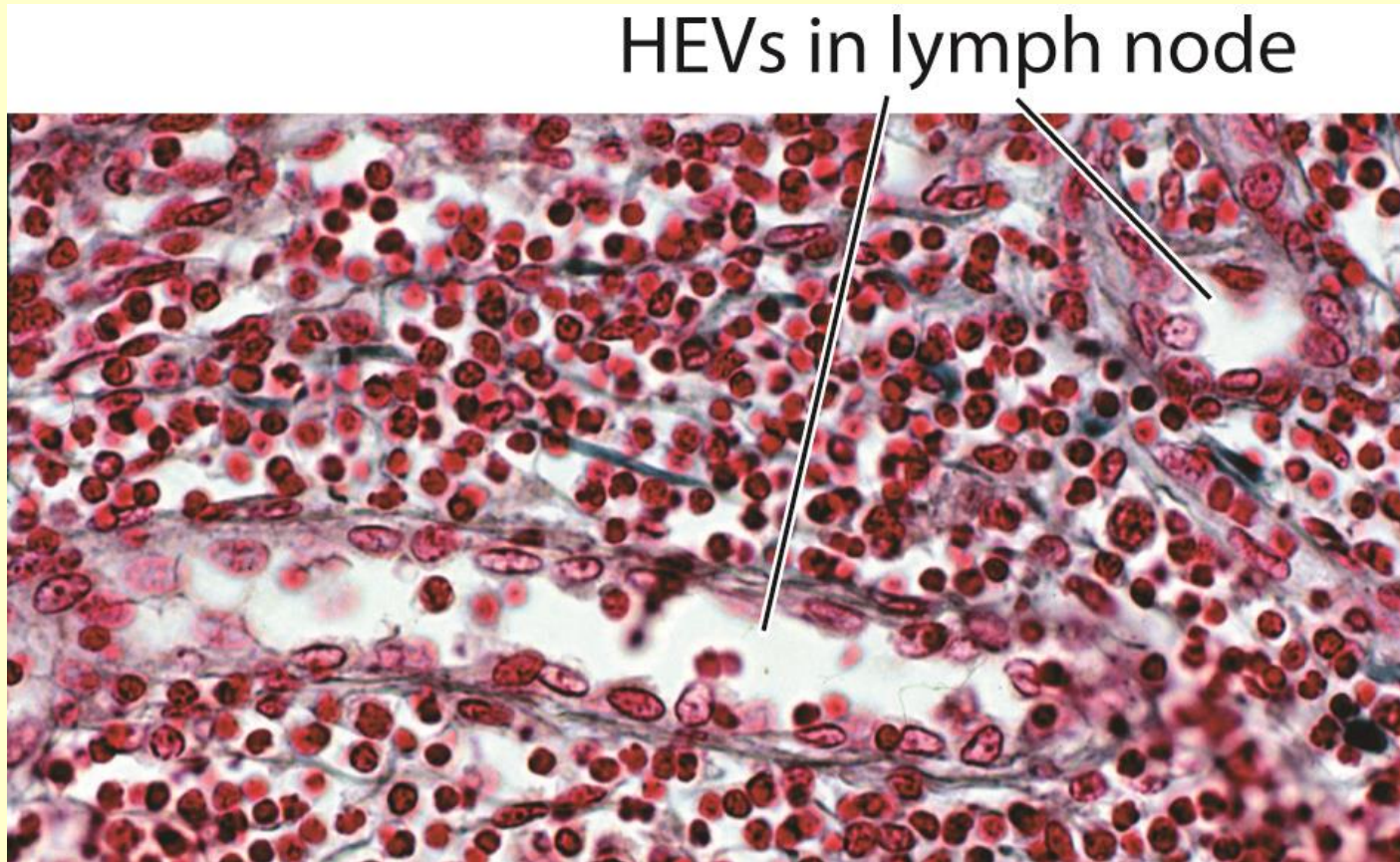
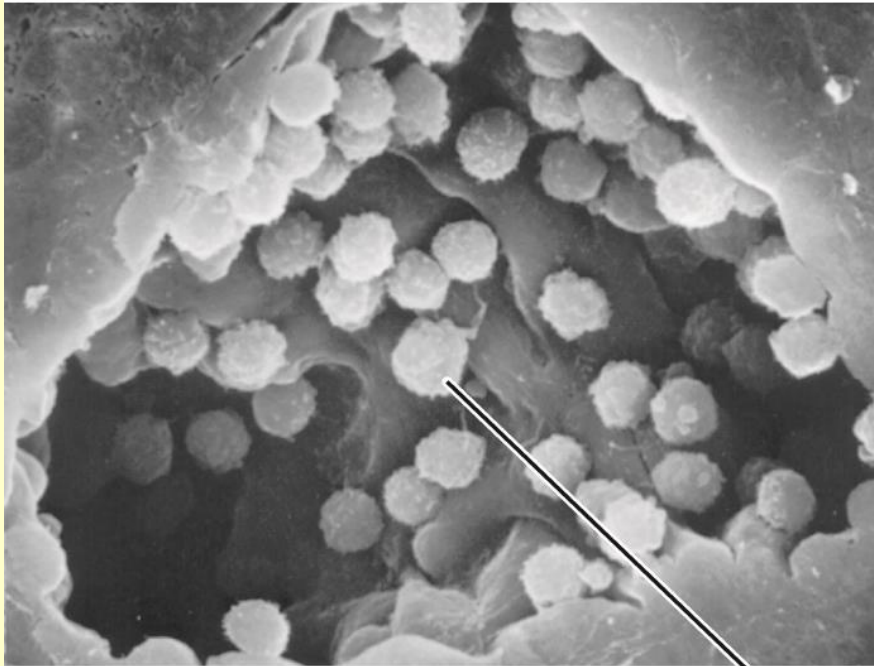


Fig. 3-5 A

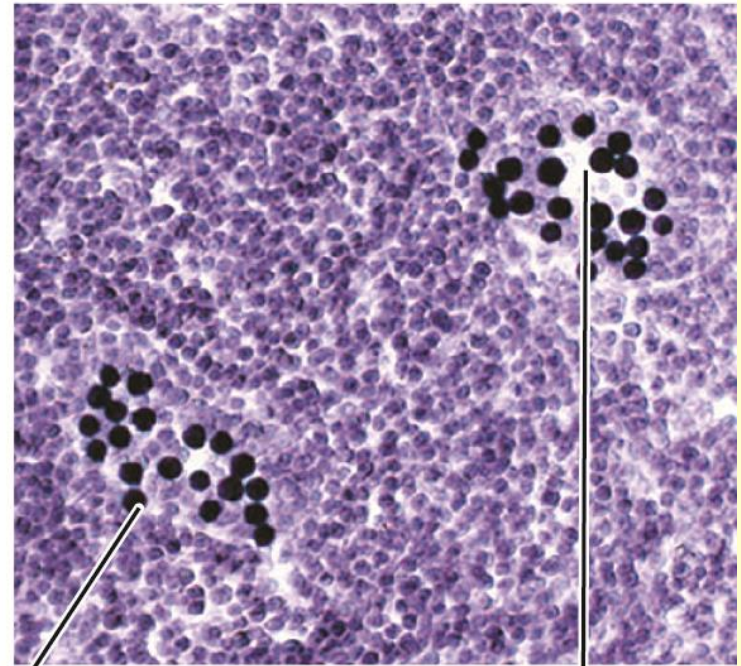


T Zellen binden an HEV

Electron microscopy



Frozen section assay



T cells

HEV

Fig. 3-5 C, D



Migration der naïve T Lymphozyten

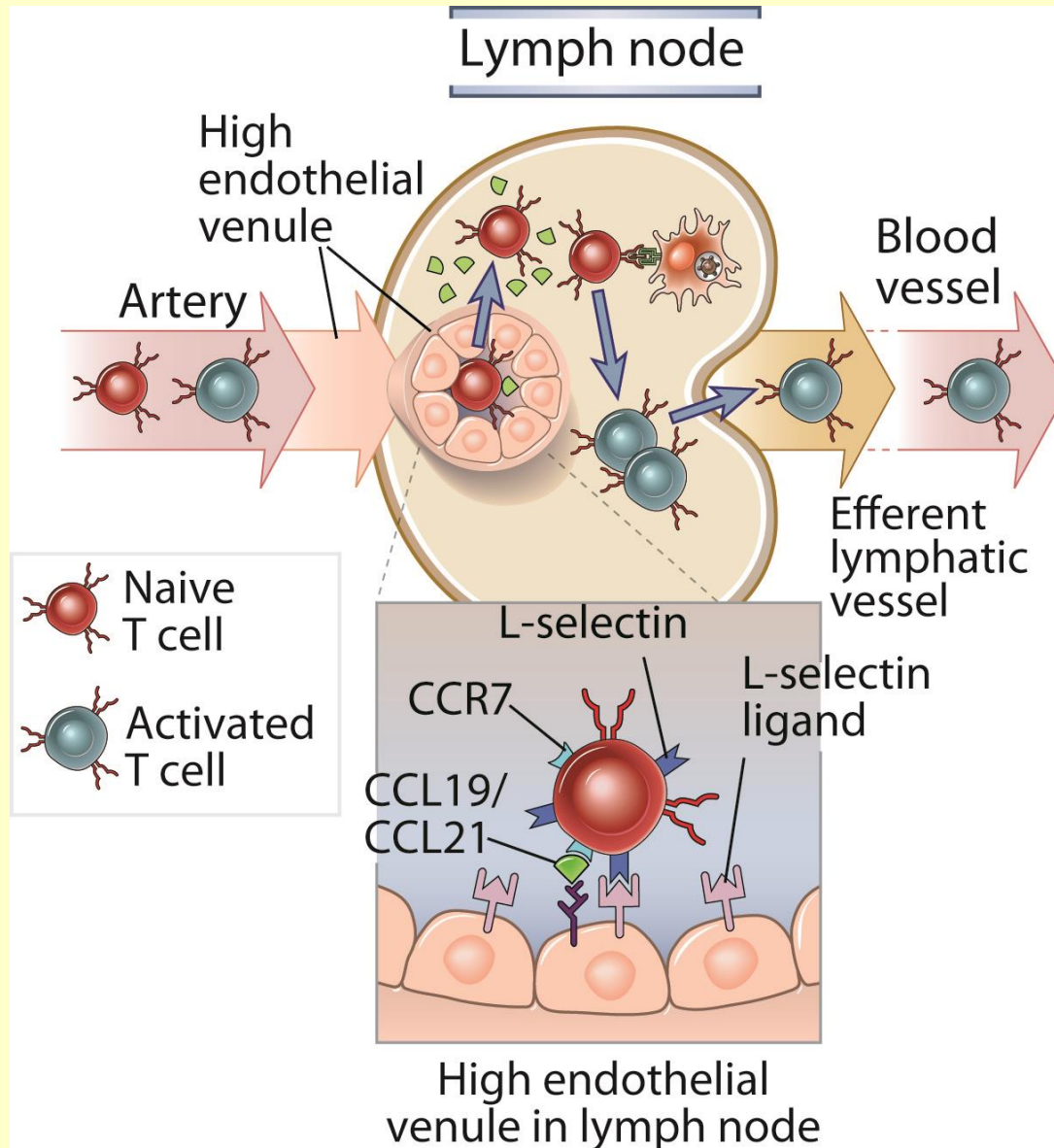


Fig. 3-6 A



Migration der Effektor T Lymphozyten

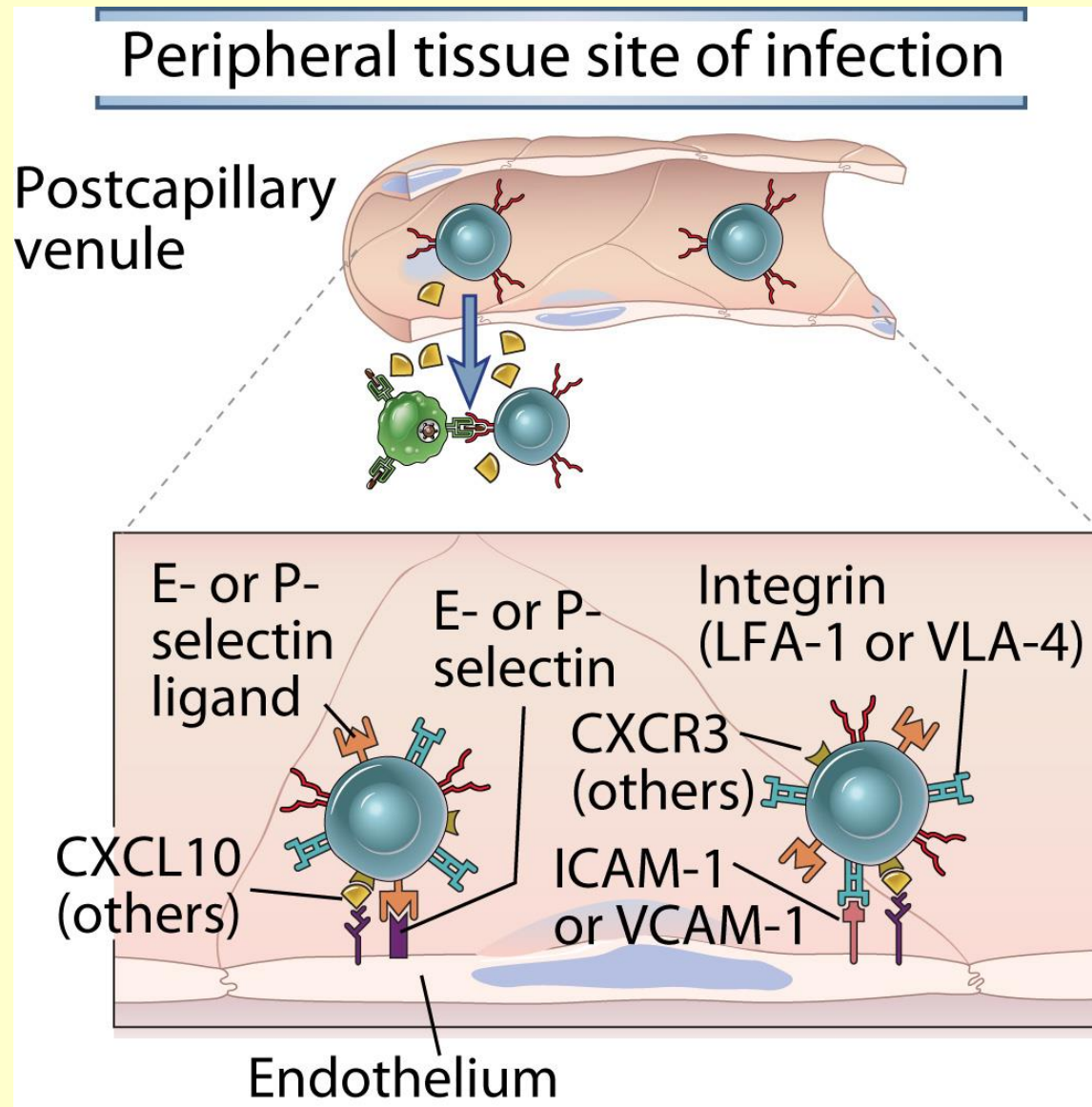
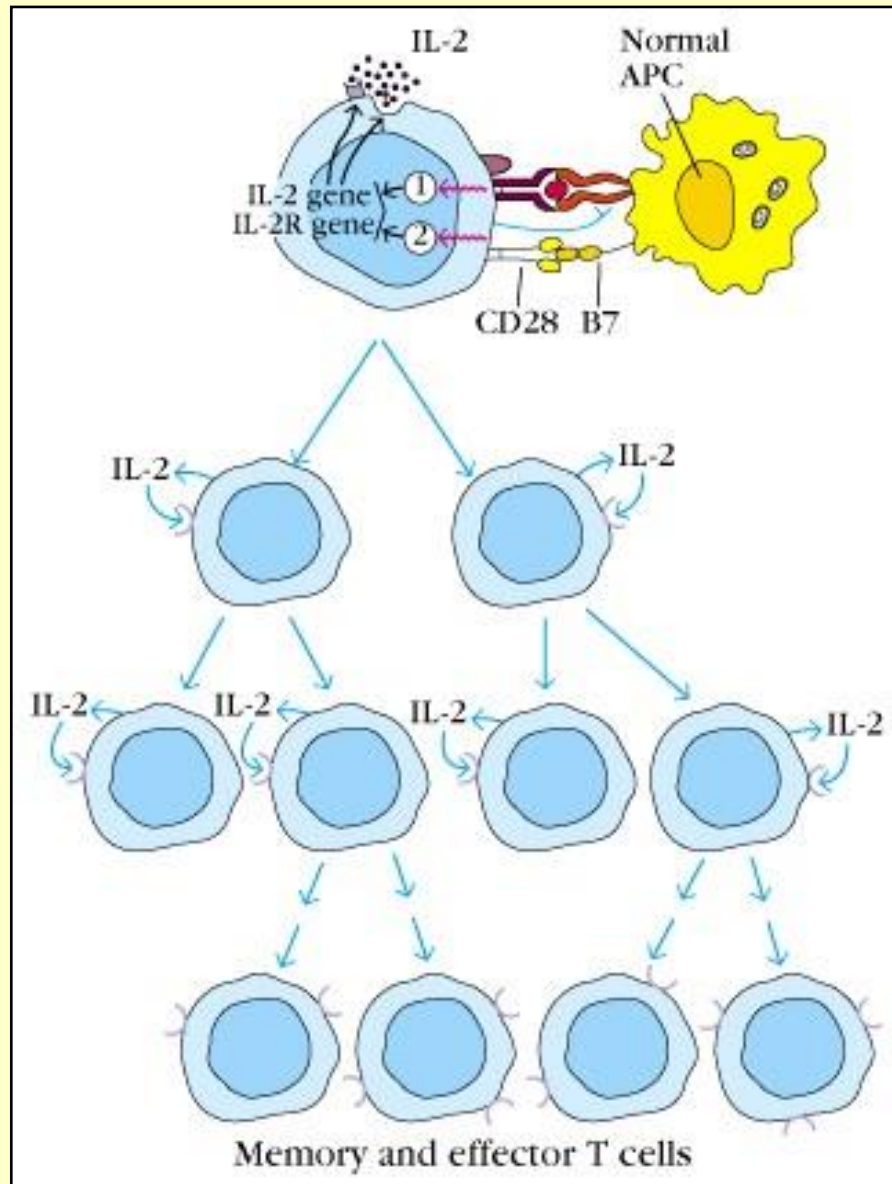


Fig. 3-6 A

T Zell-Aktivierung

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



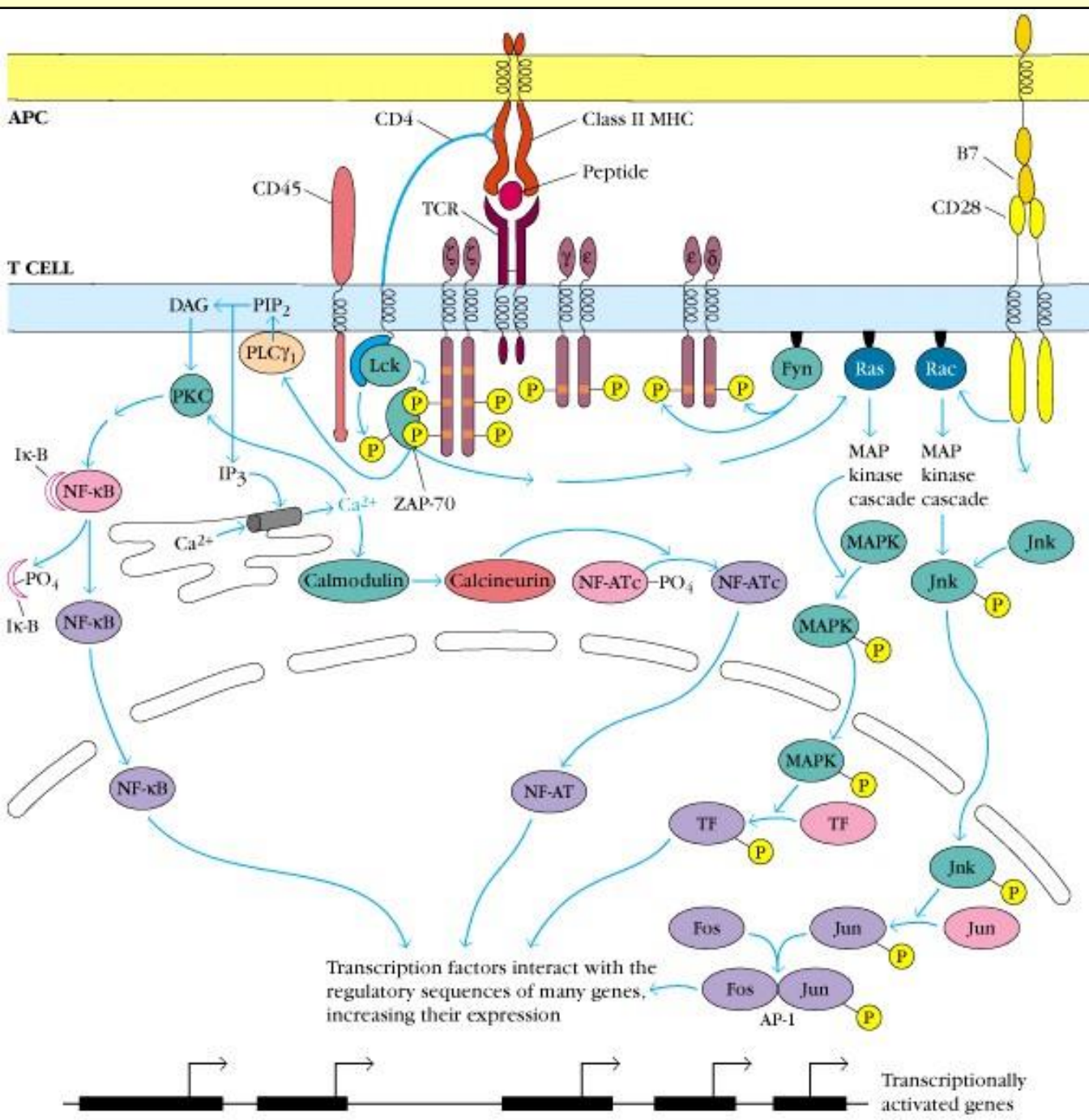
1. Signal: vom TcR-CD3-Komplex
Antigen-spezifisch

2. Signal: **Ko-Stimulierungs**signal
durch CD28 - B7-Wechselwirkung

nicht Antigen-spezifisch

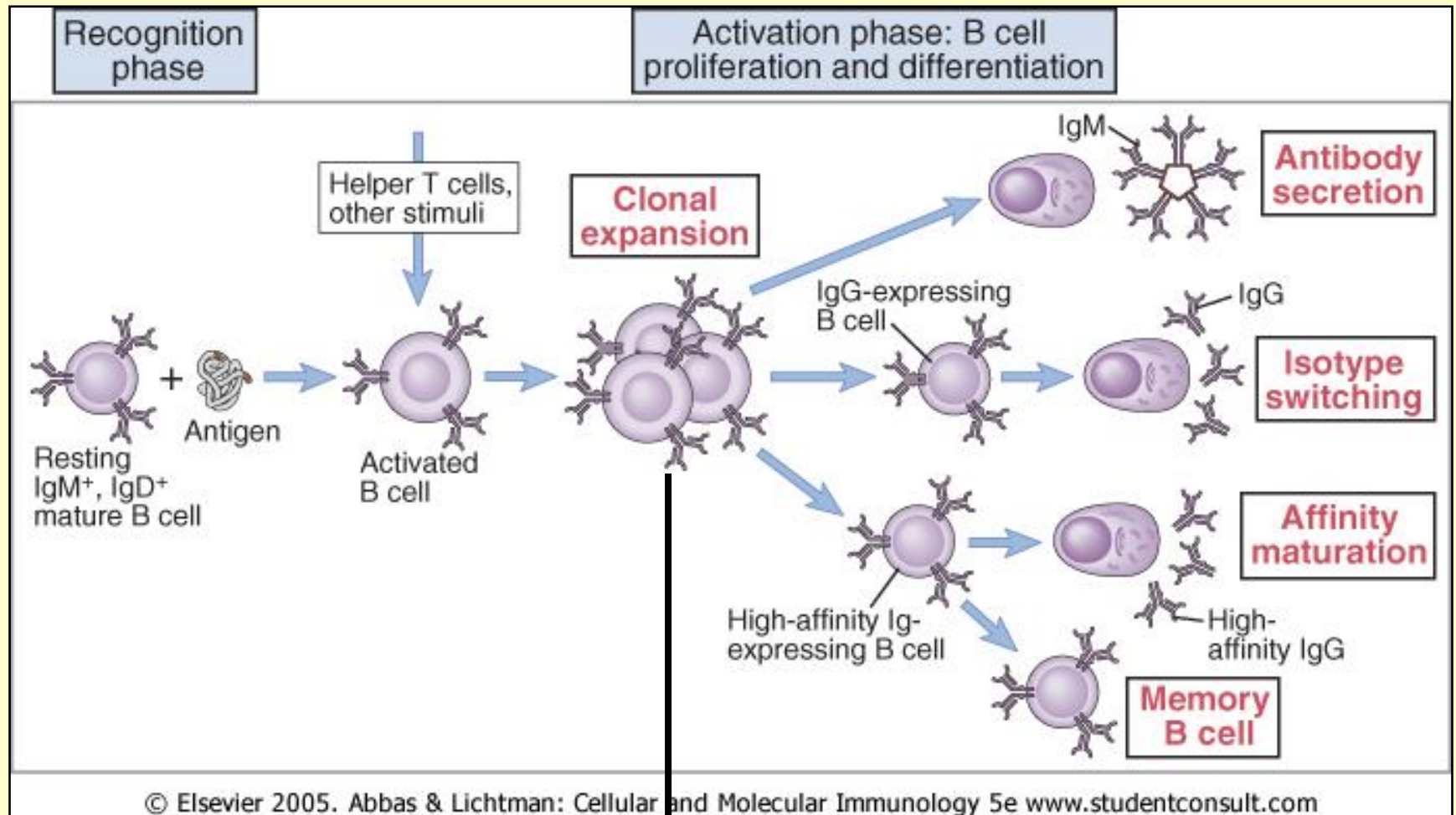
T-Zell-Aktivierung
und Proliferation

Effektor- und
Gedächtnis-T-Zellen



1. Antigenerkennung
2. PTK-Aktivierung
3. Ca⁺⁺ Signal
4. Protein-Phosphorylierung
5. Translokation von Transkriptionsfaktoren
6. Genaktivierung

Phasen der humoralen Immunantwort



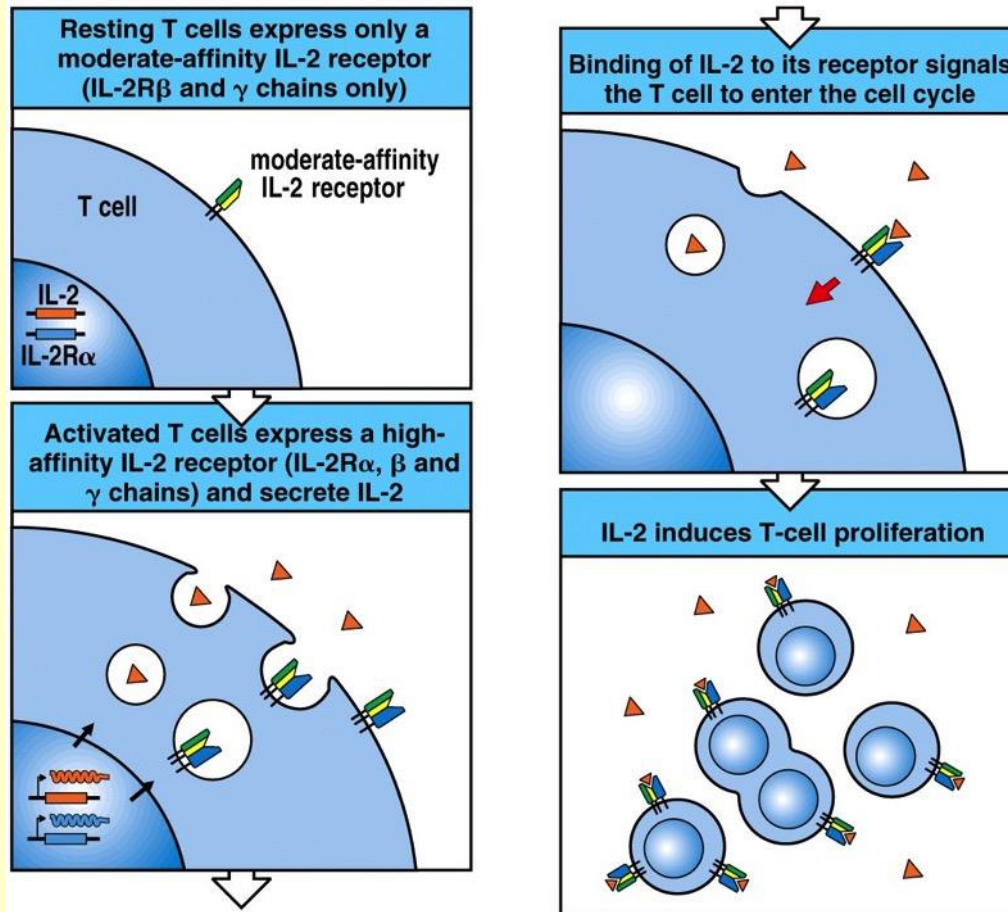
Antigen-induzierte klonale Proliferation

Zeitlicher Verlauf von Genexpression der aktivierten Th-Zellen

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, ?, ?, ?

SOURCE: Adapted from G Crabtree, *Science* **243**:357.

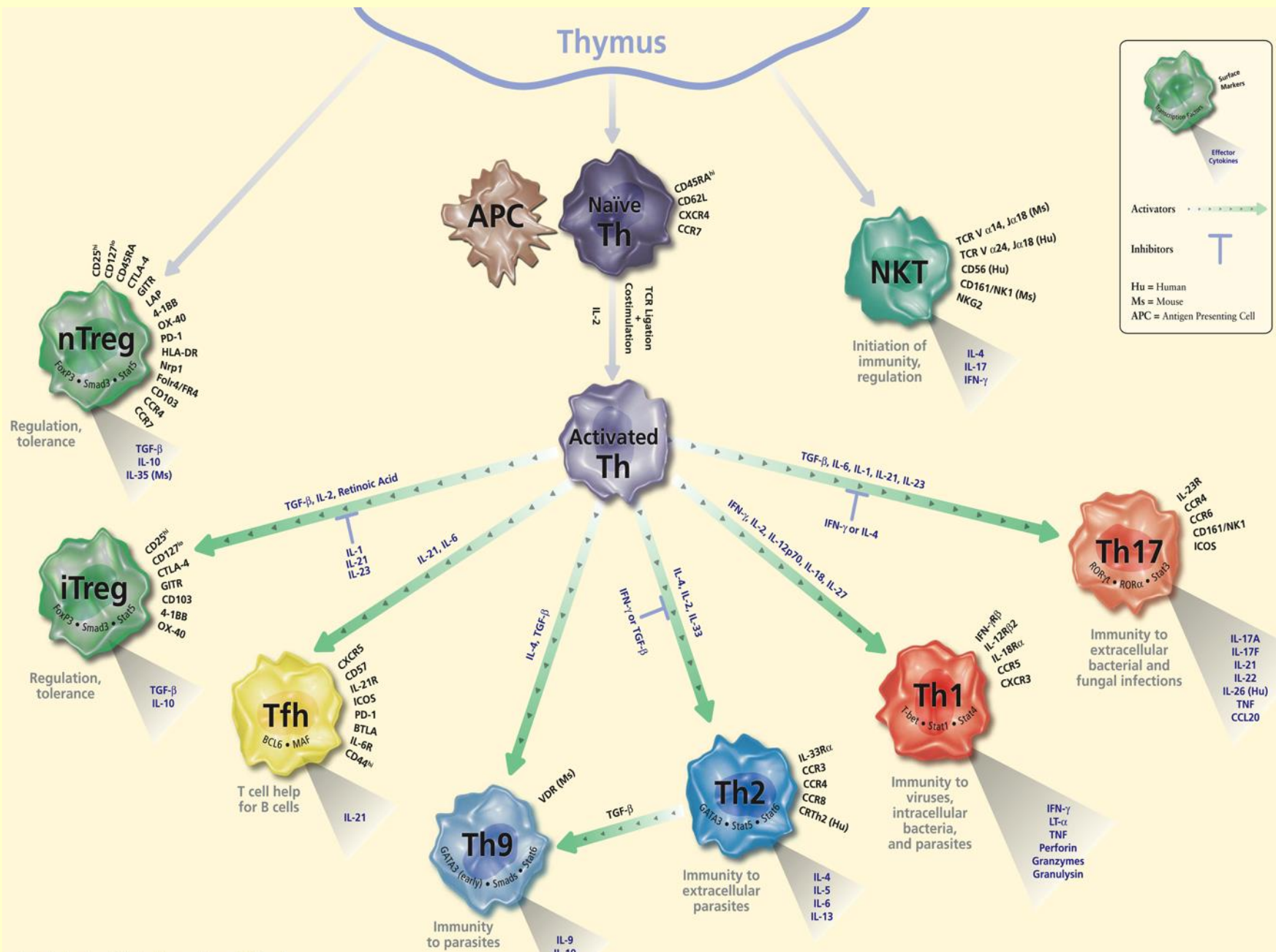
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)



	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_a):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
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	

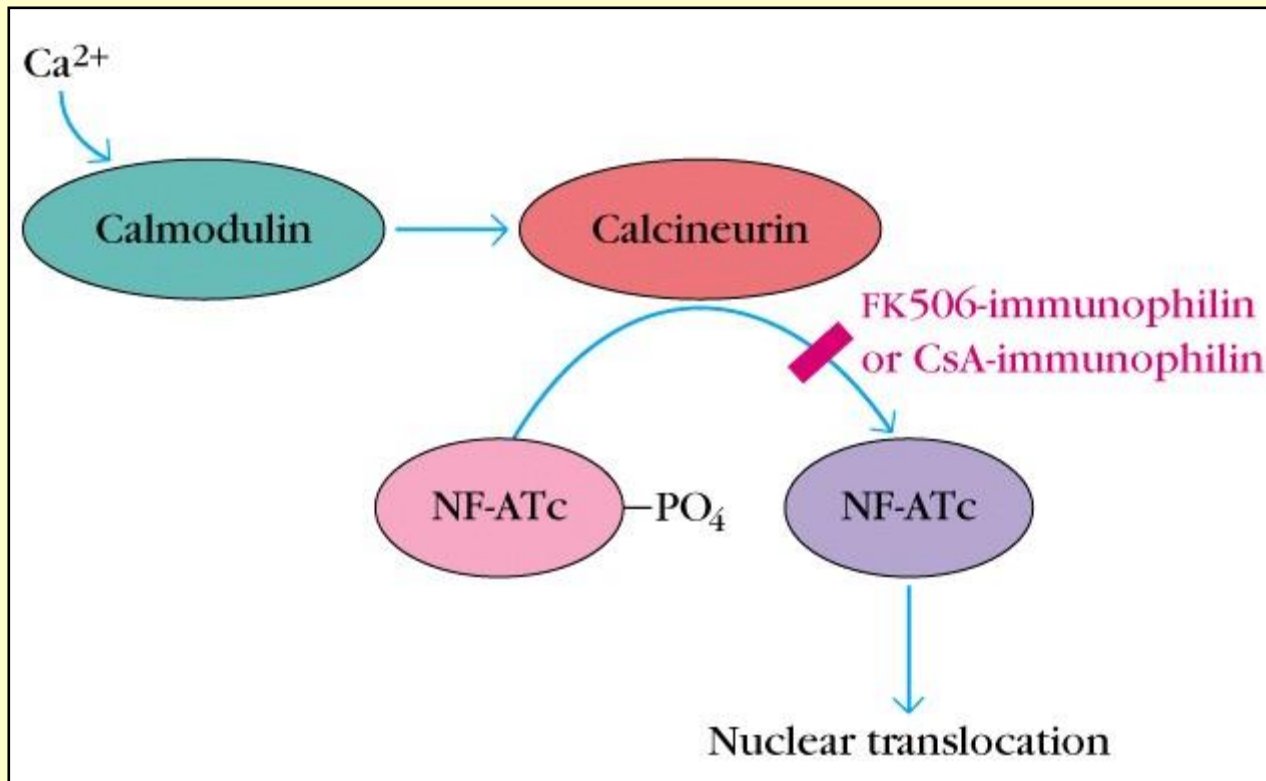
IL-2: autokriner Wachstumsfaktor für aktivierte Lymphozyten

Helper T-Zell-Polarisation



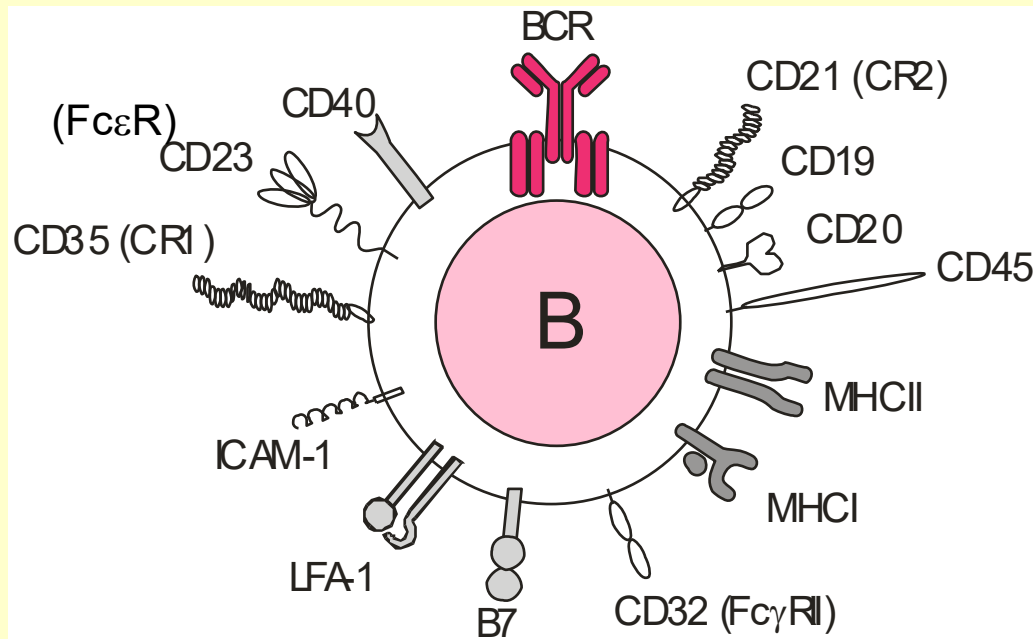
Mechanismus der Immunsuppression von Cyclosporin A (CsA) und FK-506:

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



B-Zell-Aktivierung

Die wichtigsten Oberflächenmoleküle der menschlichen B-Zellen

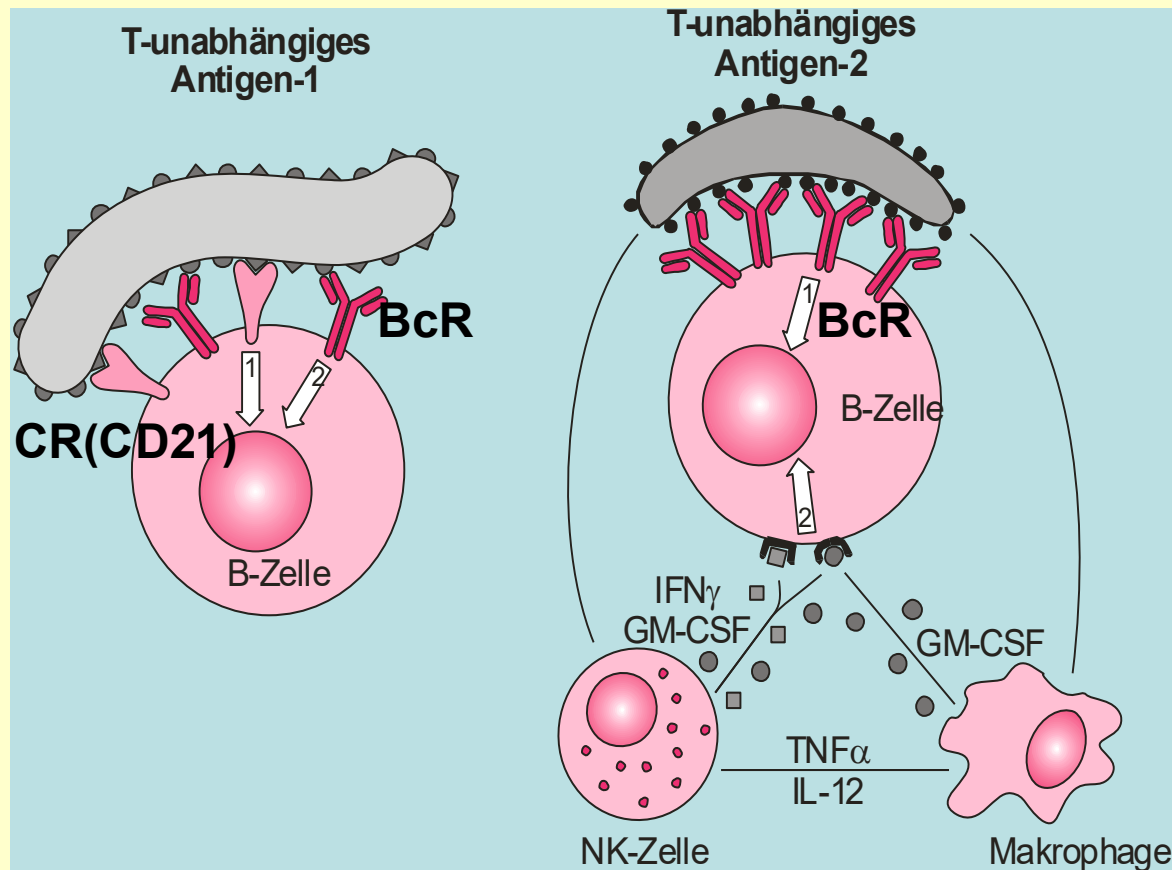


Reife (naive) B-Zellen tragen gleichzeitig IgM und IgD

Eigenschaften der T-Zell-abhängigen und unabhängigen Antigene

Typ:	T-abhängig	T-unabhängig
Chemisch	Proteine: verschiedene Epitope	Polymere: mit mehreren identischen Epitopen
Molekül:	Peptide: aus 5-6 Aminosäuren	Polysaccharide, Glycolipide, Nukleinsäure
Antikörperantwort in athymischen Mäusen	keine	vorhanden
Isotypen- Klassenwechsel	Ja (IgG, IgA, IgE)	Meistens kein (IgM)→ natürliche Antikörper
Affinitätsreifung	Ja	Keine
Gedächtnis-B-Zellen	Ja	Keine
Sekundäre Antwort	Ja	Keine

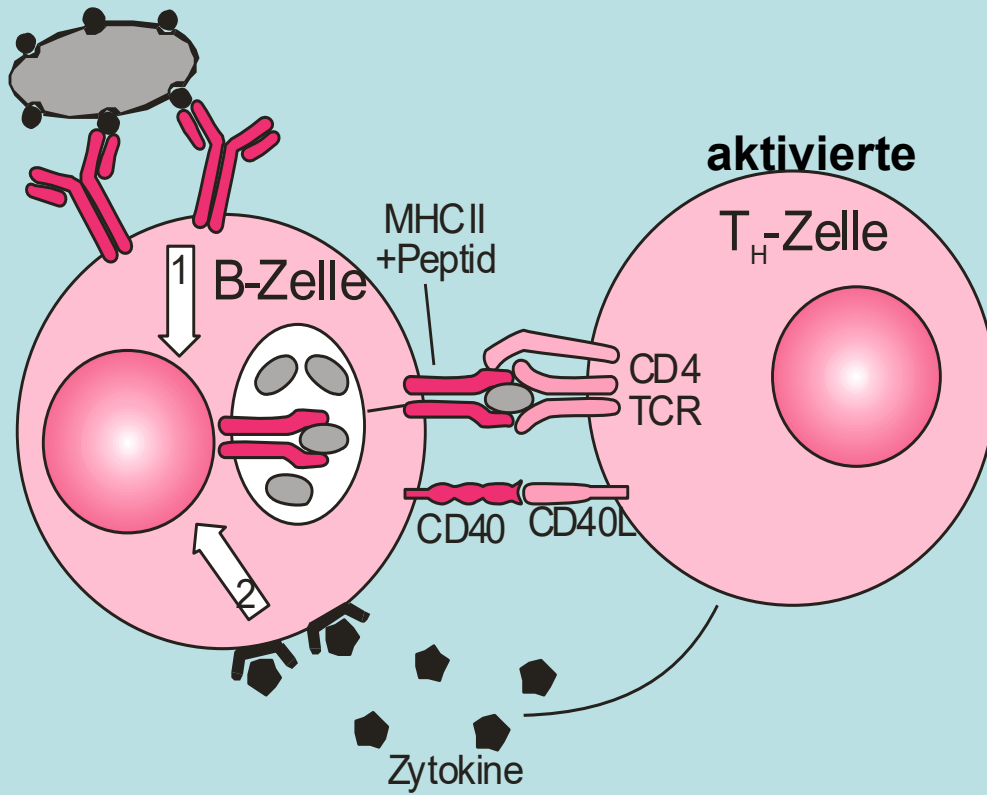
B-Zell-Aktivierung durch T-unabhängige (TI) Antigene



B1- und Marginalzonen-B-Zellen: in der Milz; lang-lebende; IgM > IgG;
(IgM++/IgD+, CD21++, CD23+/-)

B-Zell-Aktivierung durch T-abhängige (TD) Antigene

T-abhängiges
Antigen



Für B2-Zell-Aktivierung
sind zwei Signale nötig:

1. von Antigenrezeptor
2. von T-Helfer-Zellen

The diagram illustrates the signaling pathways initiated by B-cell receptor (BCR) activation. Antigen binding to BCRs recruits Syk (associated with the β chain) and Btk. Syk activates PLCγ, which produces IP3 and DAG. IP3 releases Ca²⁺, which activates CN and NFAT. DAG activates PKC. Btk activates PI3K, which produces PIP3. PI3K also activates SHC, leading to Ras, Raf, and MAPK. NF-κB is also activated via IκB phosphorylation. The final outcome is the phosphorylation of transcription factors (NFAT, AP-1, NF-κB, myc) leading to gene expression.

1. PTK-Aktivierung
2. Ca^{++} Signal
3. Aktivierung der Transkriptionsfaktoren
4. Expression von Genen

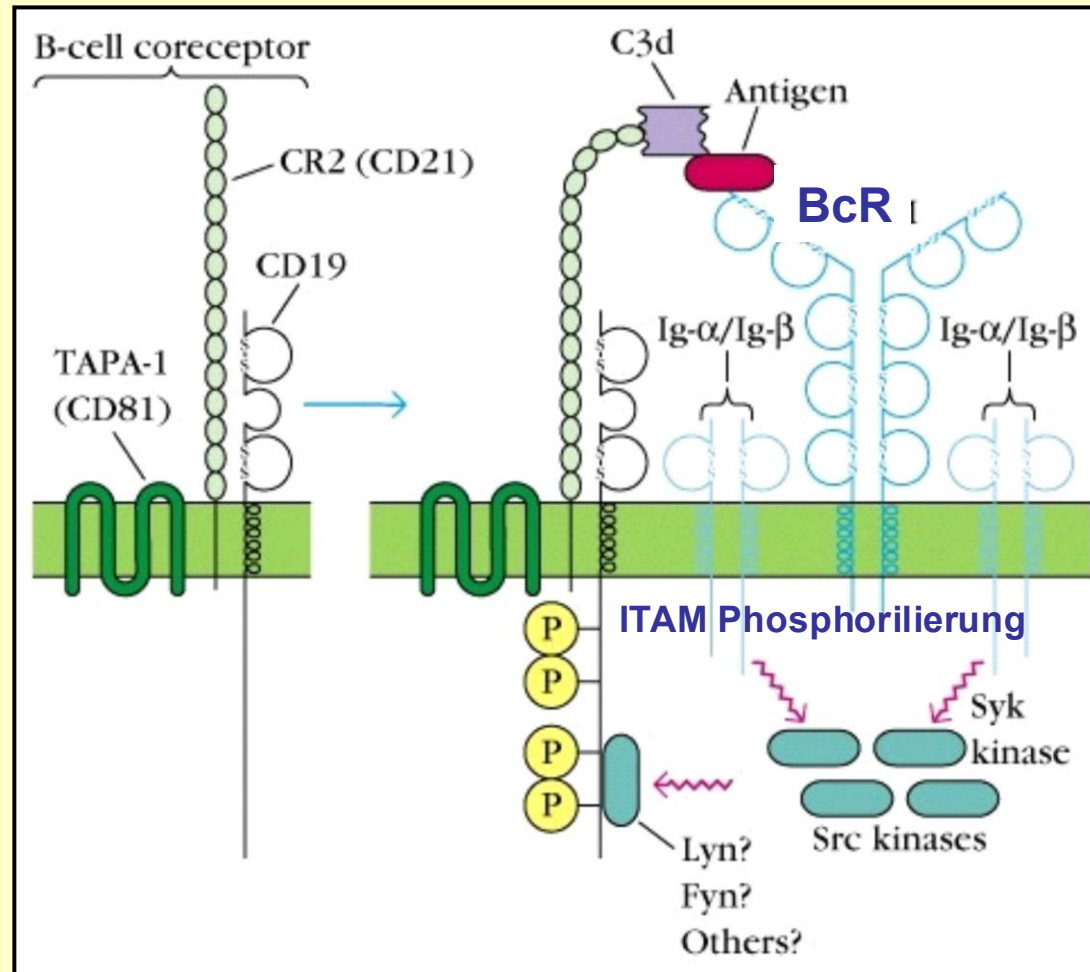
B-Zell-Korezeptoren

1. Aktivierung:

- Signal 1: BcR- Ig α/β
- Signal 2: Korezeptoren CD19, CD21, CD81 und Leu13 bilden ein tetrameren Korezeptor-Komplex

Inhibierende Korezeptoren:

- CD22
- Fc γ RIIb

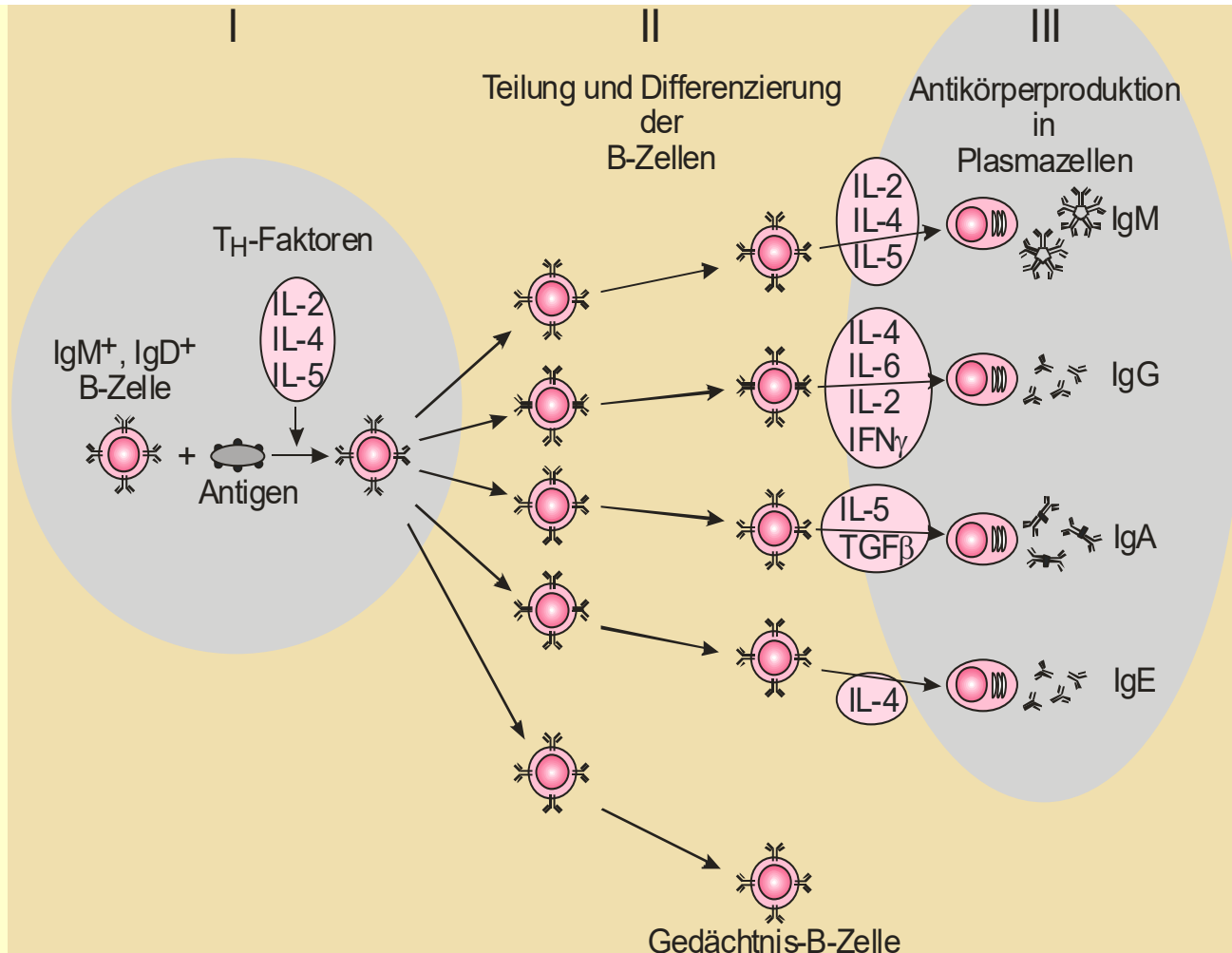


Stadien der B-Zell-Aktivierung = Die periphere B-Zell-Entwicklung

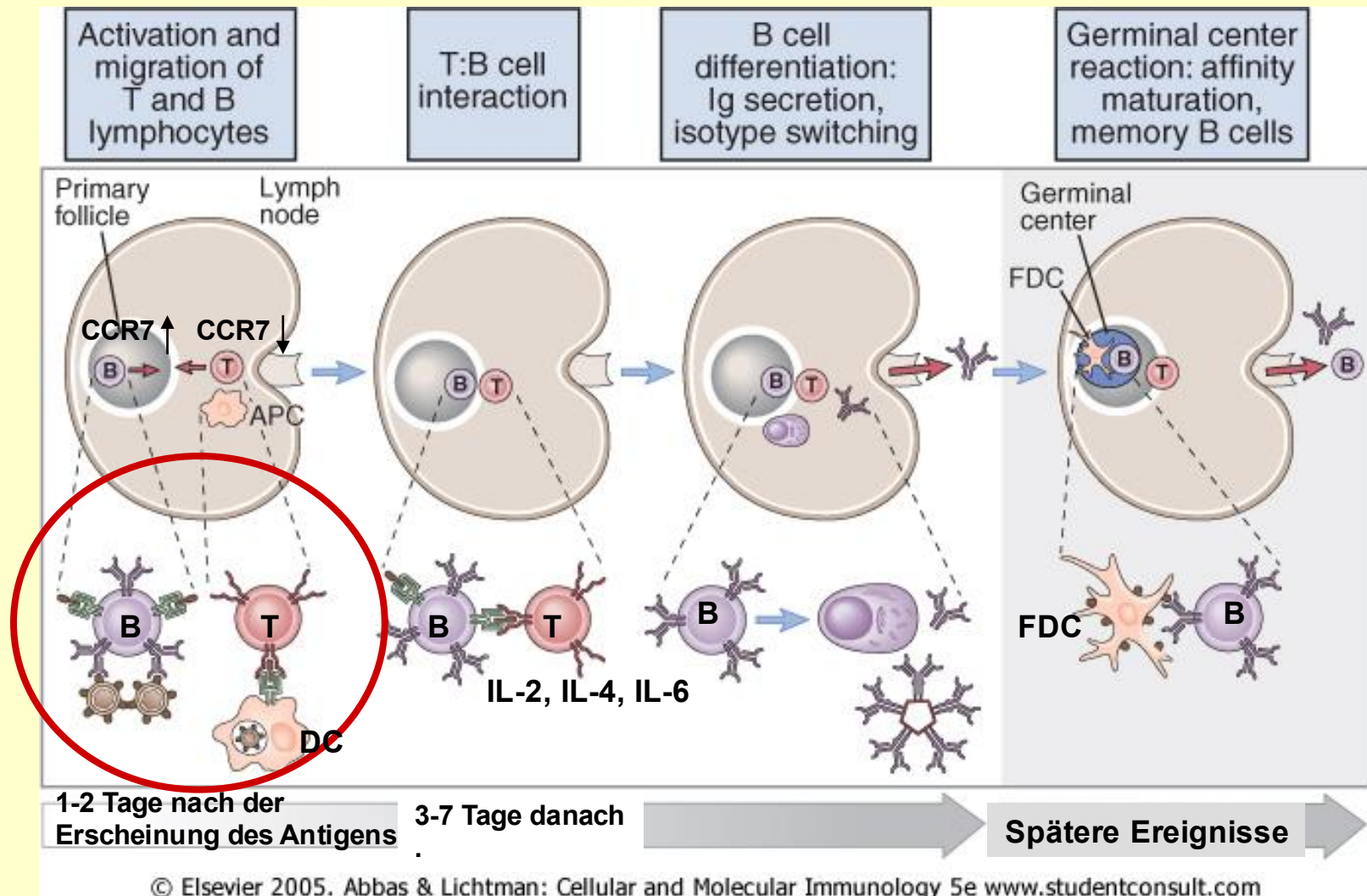
Antigenerkennung

Aktivierung

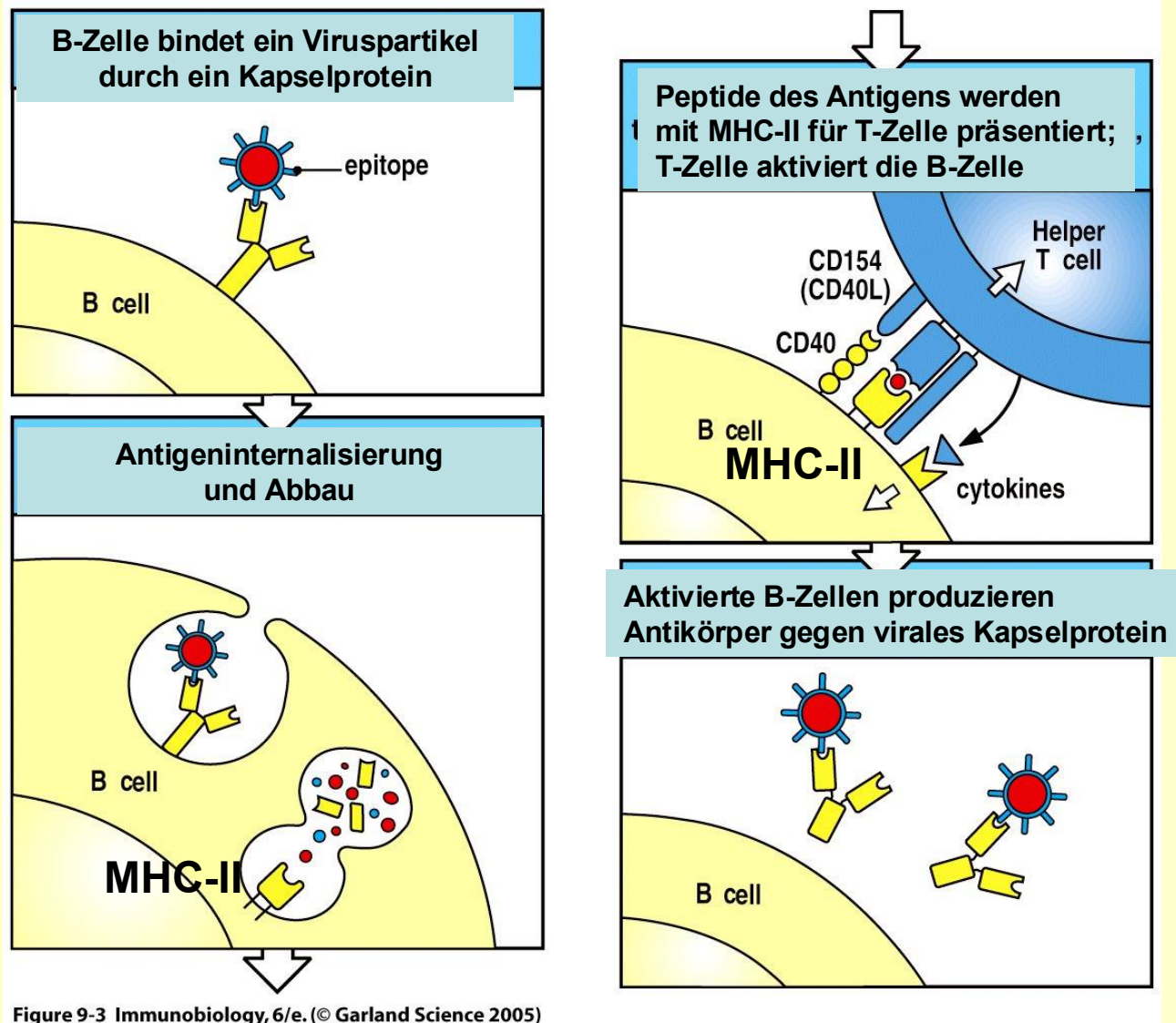
Effektormechanismen



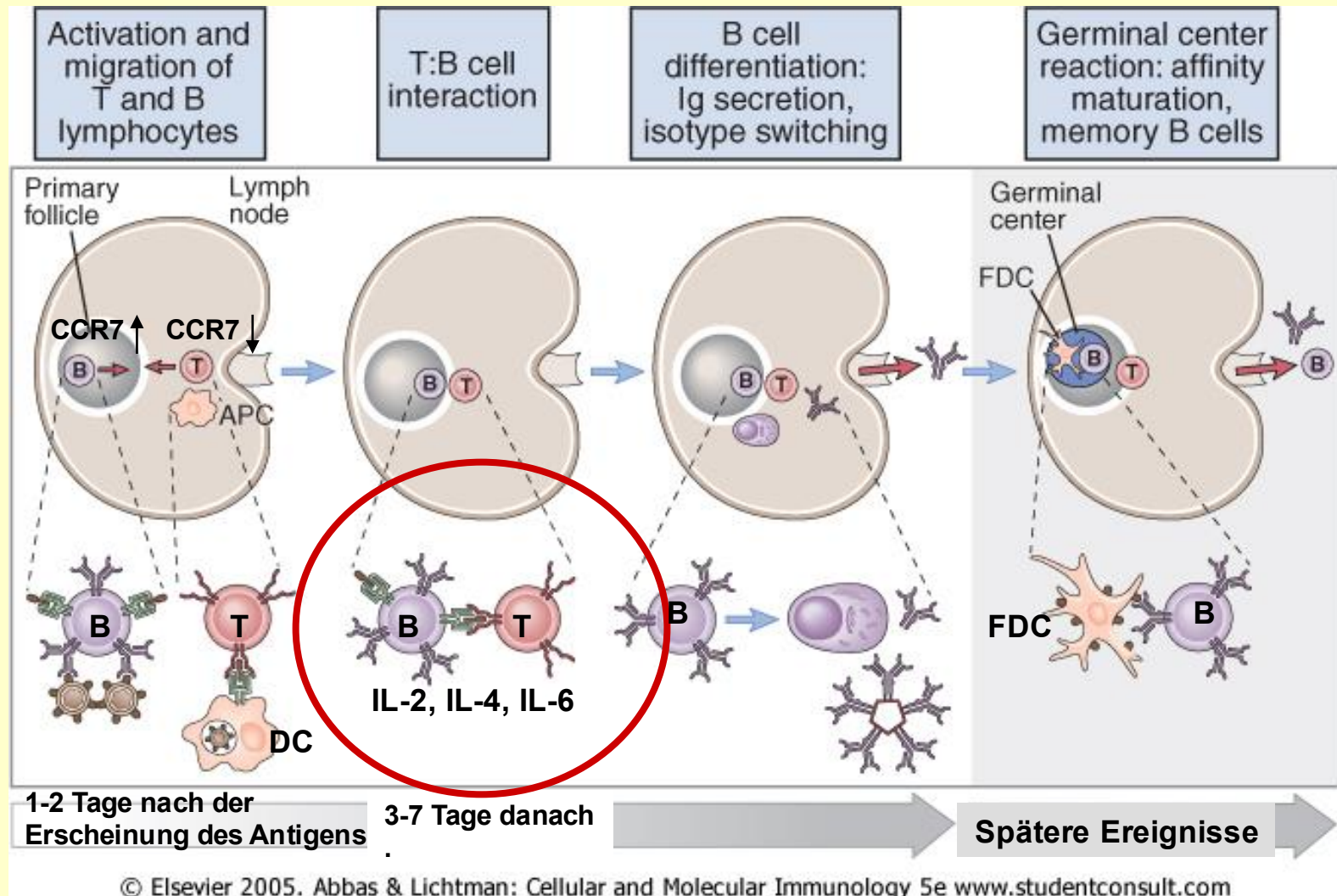
Gekoppelte Erkennung: Antigen-induzierte Aktivierung der T- und B-Zellen



Internalisierung des Antigen-BcR-Signal-Komplexes: B-Zelle = APC



Die Wechselwirkung zwischen Th- und B-Zellen (APC)



Die Wechselwirkung zwischen Th- und B-Zellen (APC) induziert die Expression der Korezeptoren: CD40L auf T-Lymphozyten, B7 auf APC-Zellen

Kontakt-abhängige Signale:

B-Zelle(APC)

B7(CD80/86)* -

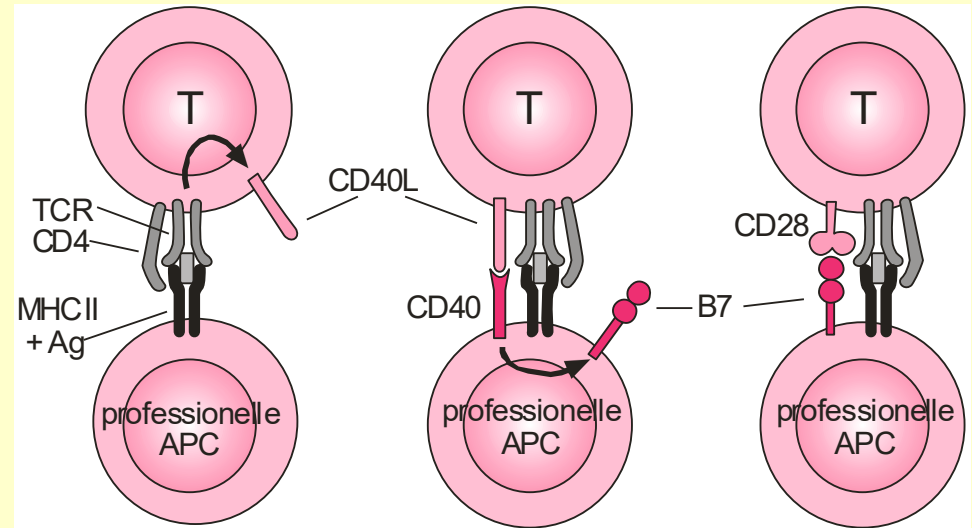
CD40 -

T-Zelle

CD28

CD40L*

→ **Expressierung der
Zytokinrezeptoren**

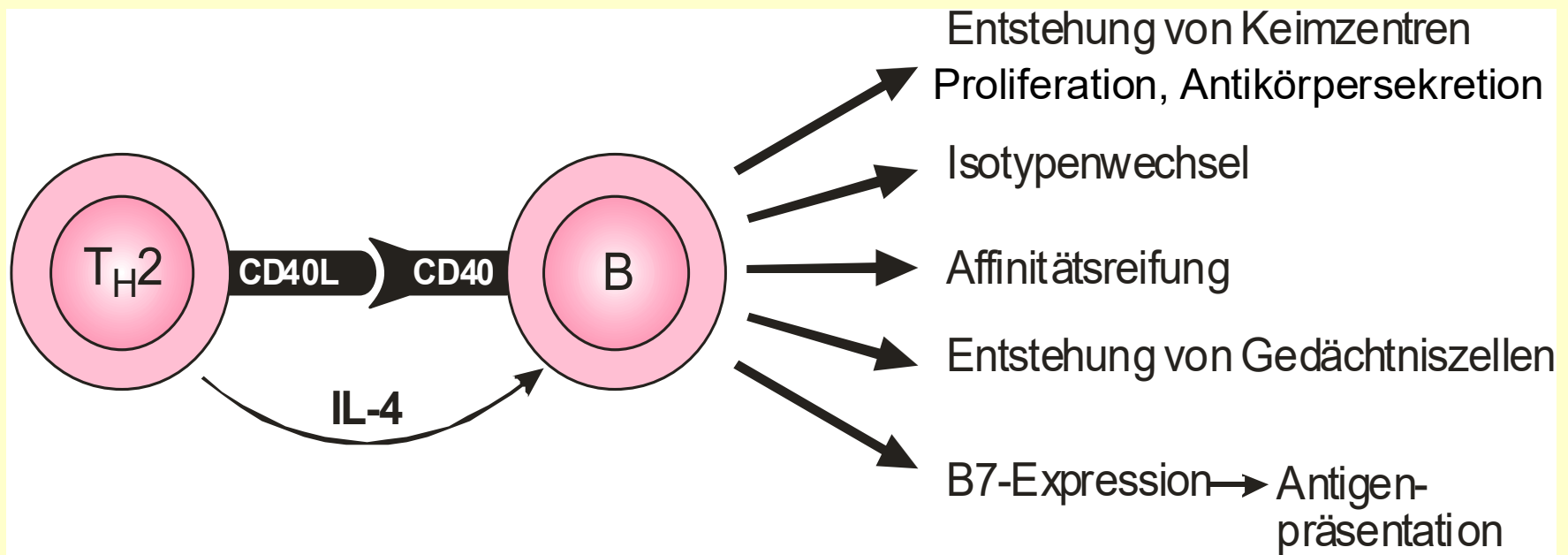


Signale der von Helfer-T- Zellen stammenden Zytokine:

IL-2, IL-4, IL-5

→ **Proliferation und
Differenzierung**

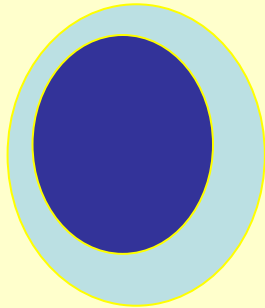
Funktionelle Folgen der Wechselwirkung zwischen CD40 und CD40L



Defekte der CD40-CD40L Signaltransduktion sind bekannte Ursachen für das **Hyper-IgM-Syndrom**

Follikulärer oder extrafollikulärer Weg: **Bcl-6 / Blimp-1 Verhältnis**

T/B-Zonegrenze



Follikulärer Weg:
(Keimzentrumreaktion)

Bcl-6 ↑ : Blimp-1 Hemmung

PAX-5: XBP-1 Hemmung

Ergebnis: Centroblast

Extrafollikulärer Weg:
(Bildung eines Primärfokus)

Blimp-1 ↑: Hemmung den PAX-5 regulierte
Signalübertragungsmolekülexprimierung
(BCR, CD19, etc)

Ergebnis: Plasmoblast

Aktivierte B-Zelle

Entstehung des Primärfokus= Extrafollikuläre-Reaktion

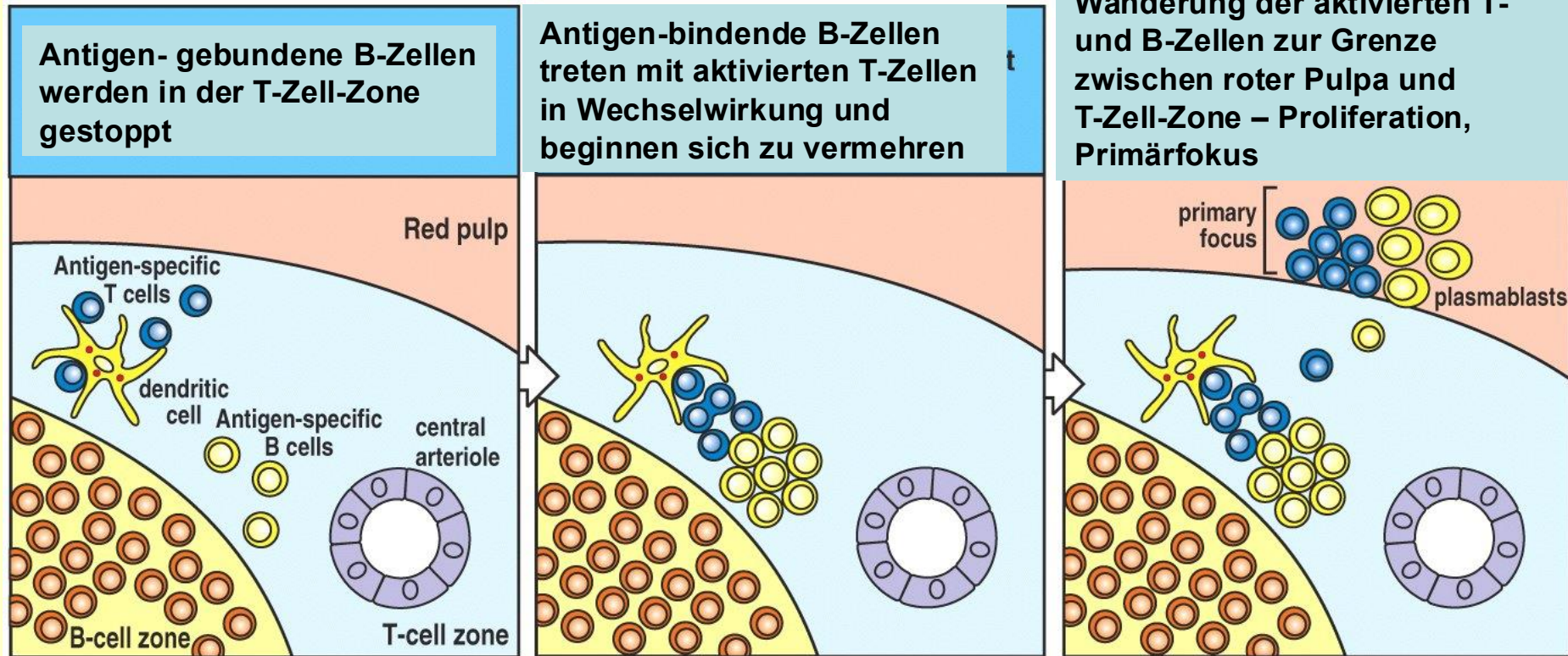


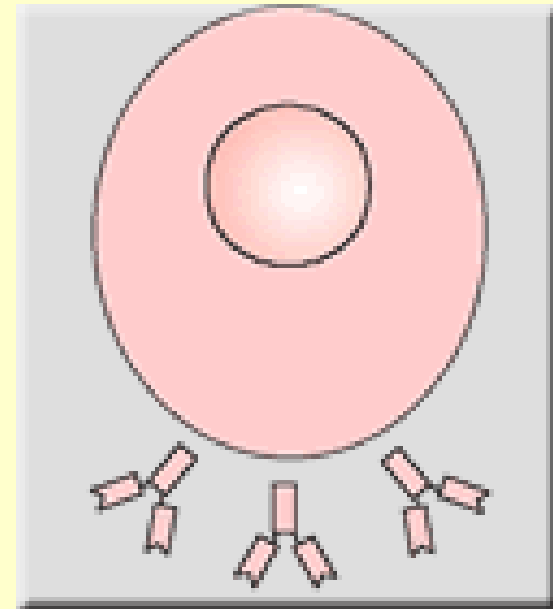
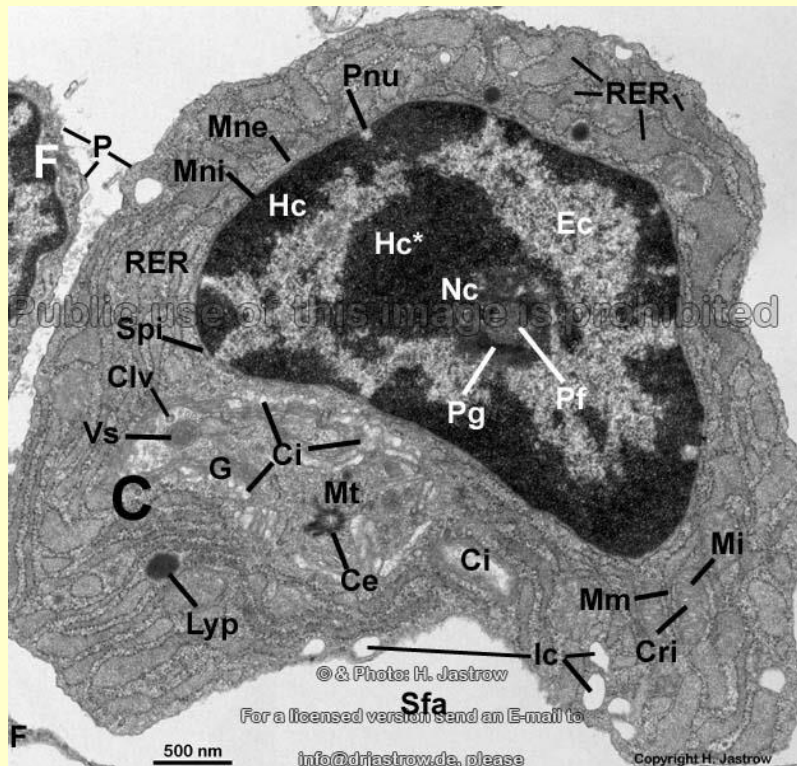
Figure 9-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Milz – marginale Zone verbindende Kanäle =
T-Zone/rote Pulpa Grenze

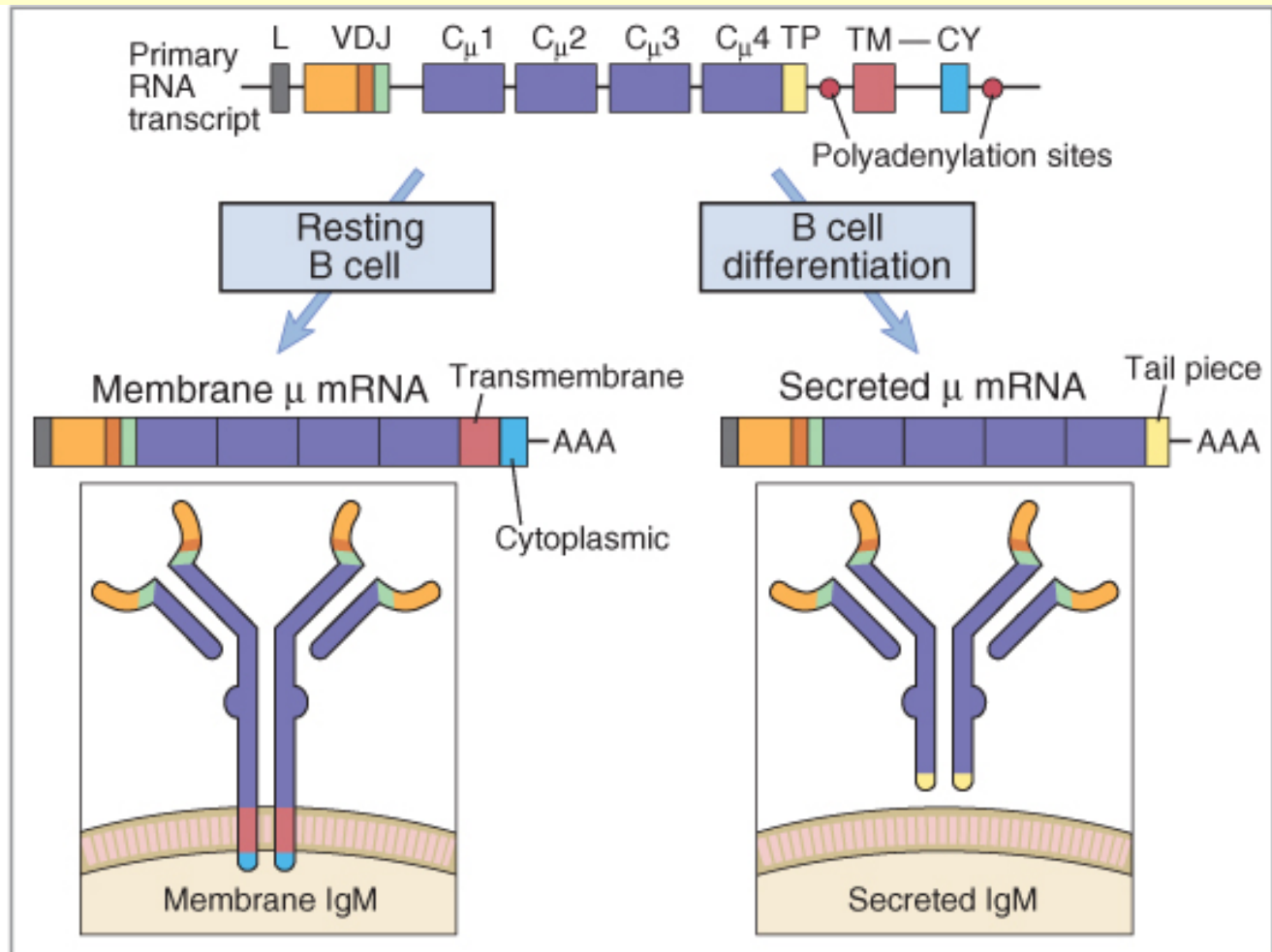
Lymphknoten – in den parafollikulären Zonen

→ **kurzlebende IgM-sezernierende Plasmazellen**
→ **Erste Abwehr gegenüber dem stimulierenden Antigen**

Plasmazellen sind die letzten irreversiblen Differenzierungsformen der B-Zellen



Plasmazellen sezernieren lösliche IgM



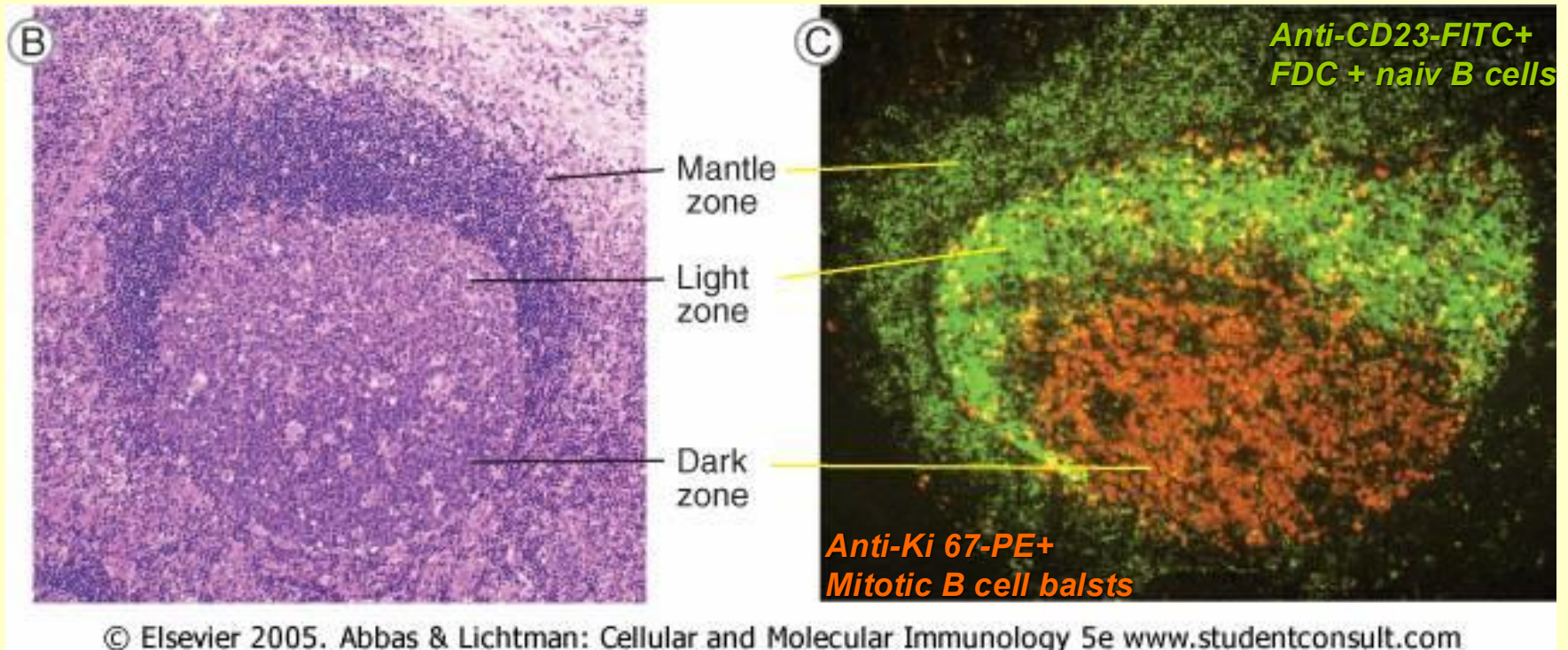
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Wenn B-Zellen sich in Plasmazellen umwandeln, wird eine lösliche IgM produziert.

Keimzentrum-Reaktion:

- Hauptsächlich proliferierende B-Zellen (Zentroblasten, Zentrozyten), ~10 % T-Zellen, follikuläre dendritische Zellen (FDZ)
- **Proliferation**
- **Affinitätsreifung - somatische Hypermutation**
– V-Gene
- **Isotypenwechsel** – C-Gene der schweren Kette

Sekundärfollikel mit Keimzentrum



Dunkle Zone: Zentroblasten → intensive Vermehrung - **somatische Hypermuation**

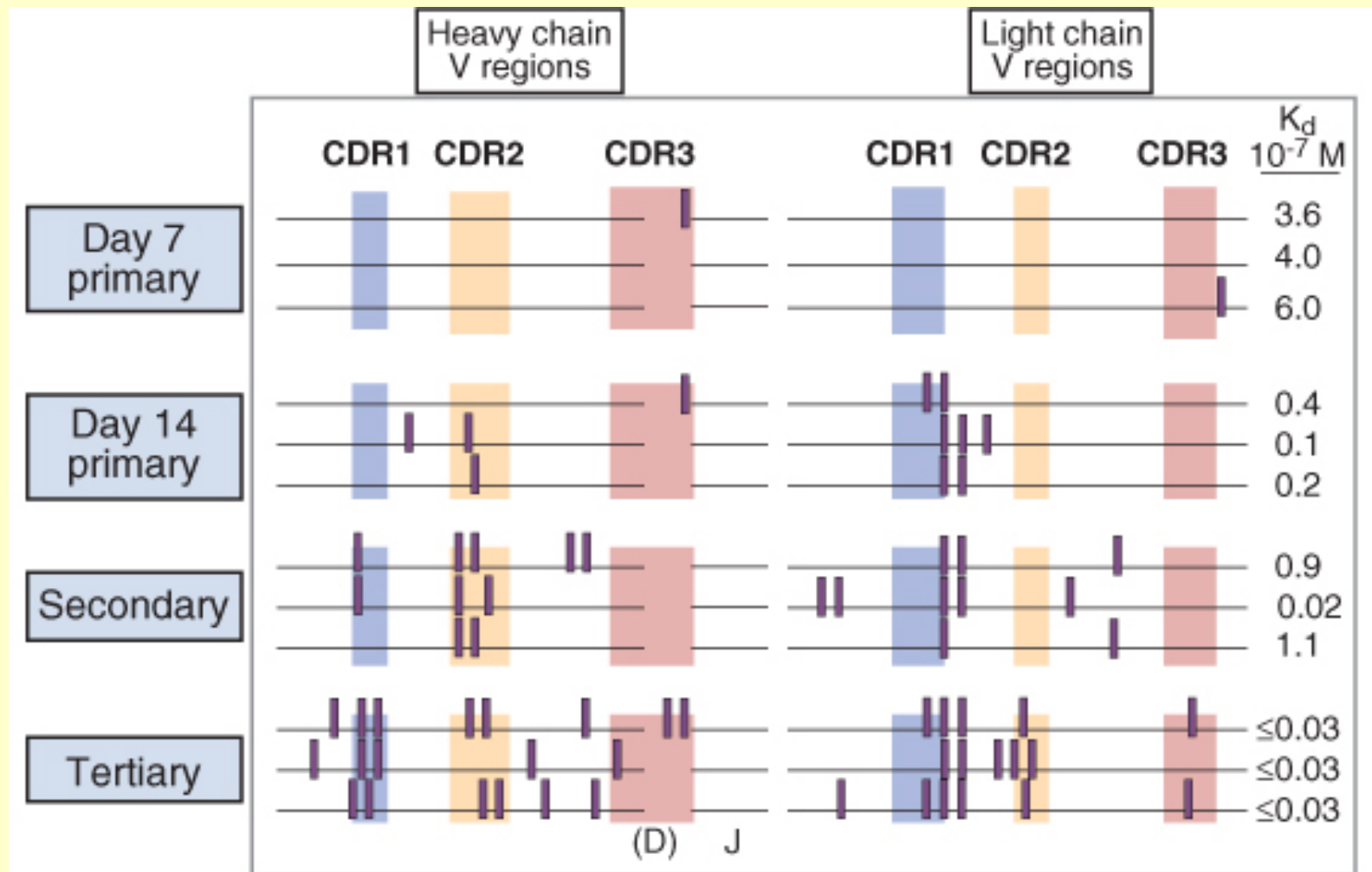
Helle Zone: Zentrozyten → verminderte Vermehrung - **Affinitätsreifung**

Bildung von Keimzentren-B-Zellen

Dunkle Zone: Zentroblasten

- Intensive Proliferation (6-8 Stunden)
- Zelloberflächen-Ig ↓
- Somatische Hypermutation – V-Region
Genpunktmutationen - 1/1000 Basen / Teilung
————→ Veränderung von einigen
Aminosäuren in hypervariabler Region
————→ Veränderte BcR- Affinität

Genpunktmutationen in Ig-variablen Regionen = somatische Hypermutation



Keimzentrum-Reaktion:

Affinitätsreifung

Helle Zone: Zentrozyten

- Teilung ↓
- Zelloberflächen-Ig↑
- FDZ, Helfer-T-Zellen
- **Affinitätsreifung**: Selektion der Zentrozyten auf Grund ihrer BcR-Affinität (Ag auf FDZ)
 - hohe Affinität – überleben
 - niedrige Affinität – Apoptose

Ergebnis:

Die BcR-Affinität auf überlebenden Zentrozyten ist durchschnittlich erhöht.

Follikuläre dendritische Zelle 1.

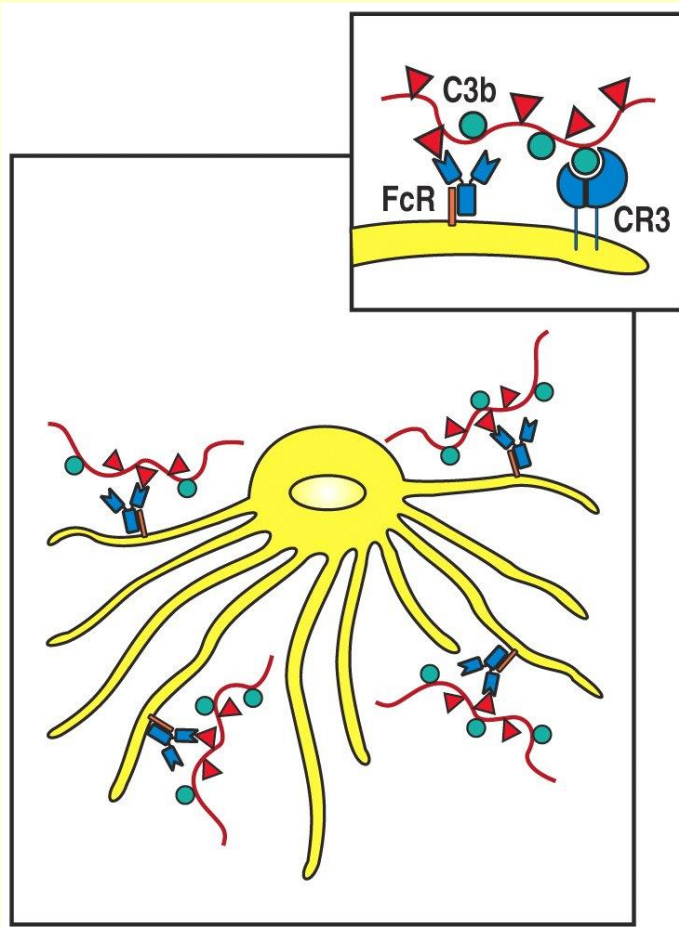
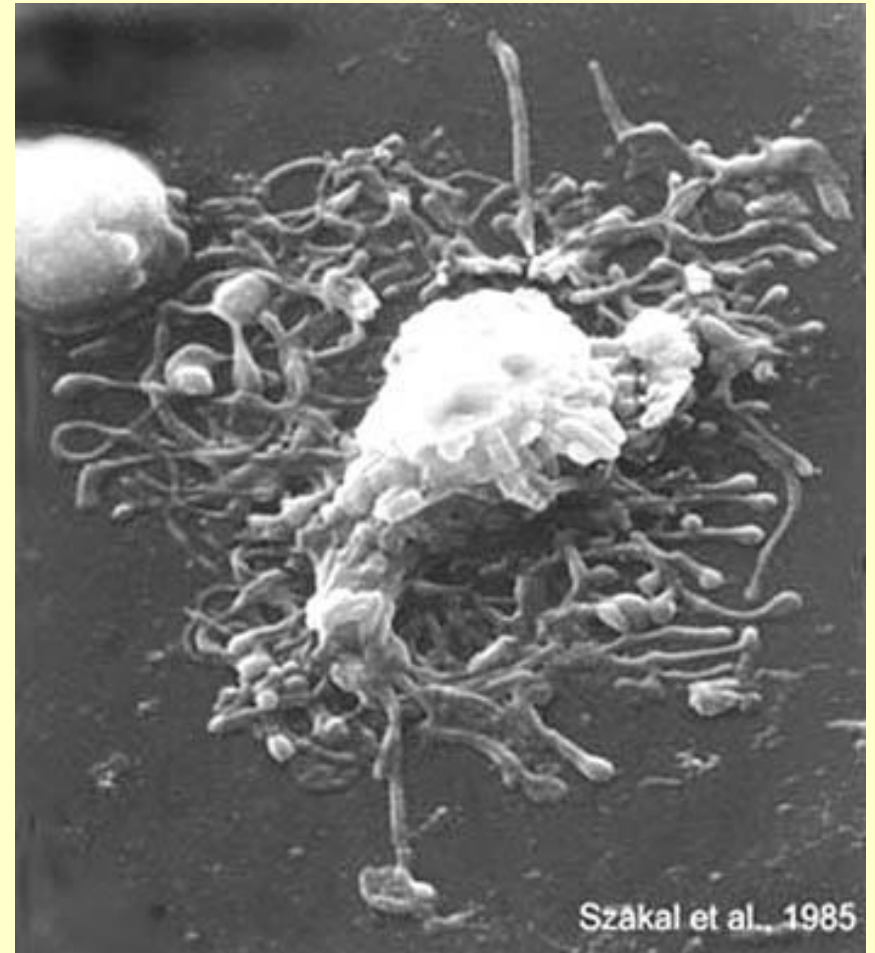


Figure 9-14 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Szákal et al., 1985

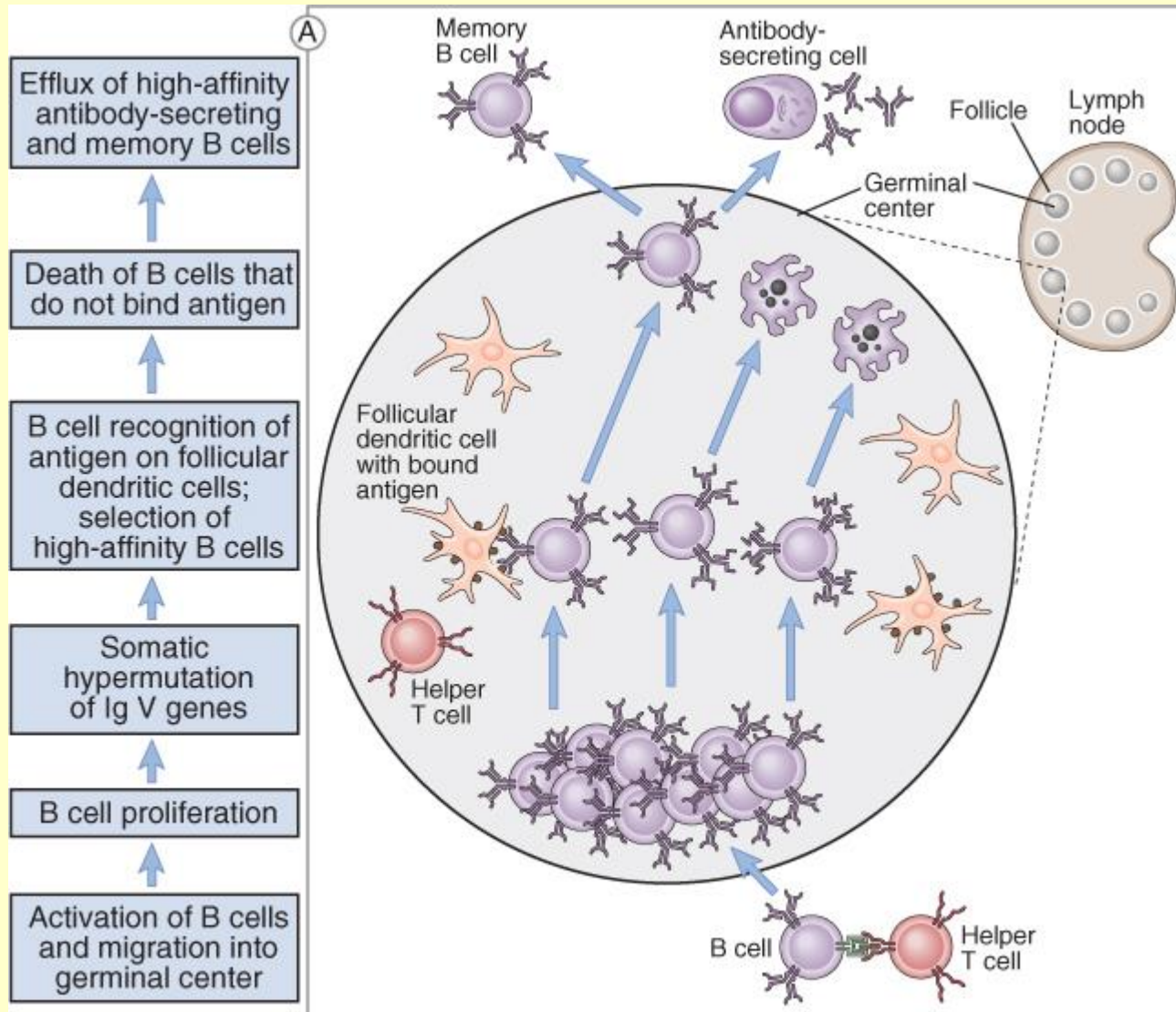
Follikuläre dendritische Zelle 2.

- Unbestimmter Ursprung (*haematopoetisch oder lokale mesenchymale*)
- Nicht-phagozytierend, nicht-adhärent
- Phenotypenmarker: CD21/35, Fc γ R, induzierbares VCAM-1
- CXCL13-Produktion → B-Zellanziehung

Funktion:

- Lang anhaltende Speicherung der Antigene in Immunkomplexen (*Antikörper/Komplement*) – IKKOSOMA - Zentrozytenbindung
- Zellulärer Vermittler der B-Zell-Selektion in Keimzentrum-Reaktion
- Mögliche Beteiligung im immunologischen Gedächtnis

Selektion spezifischer B-Zellen



Isotypenwechsel

= C-Gene der schweren Kette umwandeln

Mäusliche und menschliche Ig schwere Kette konstante Genregionen:

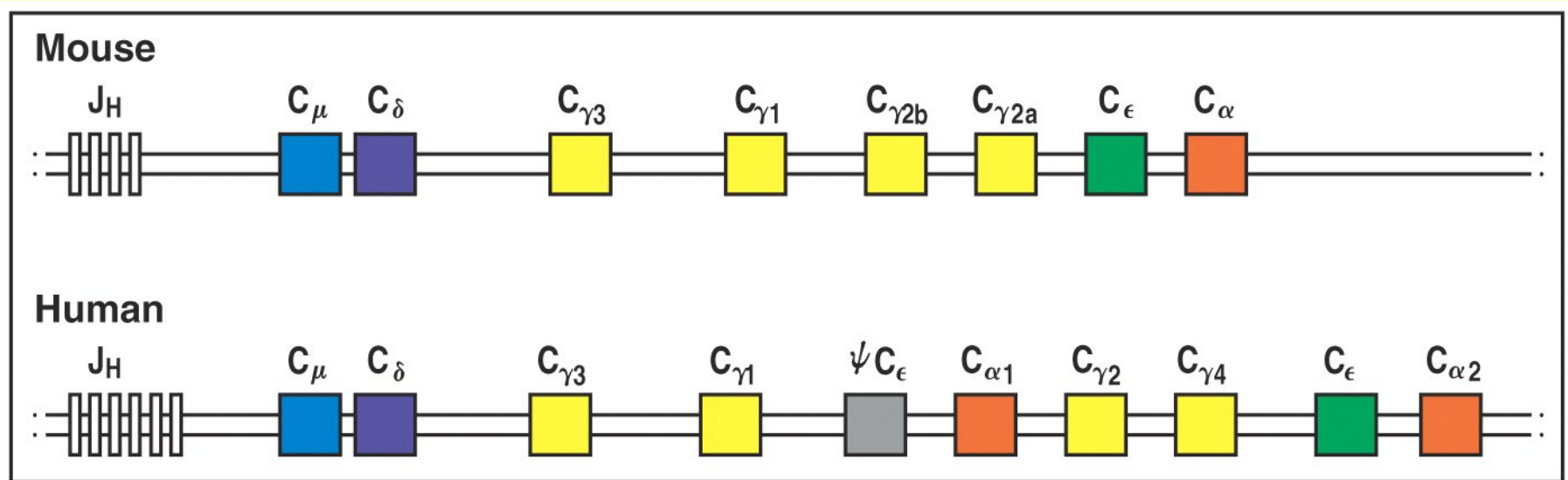


Figure 4-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Klassenwechsel-Rekombination

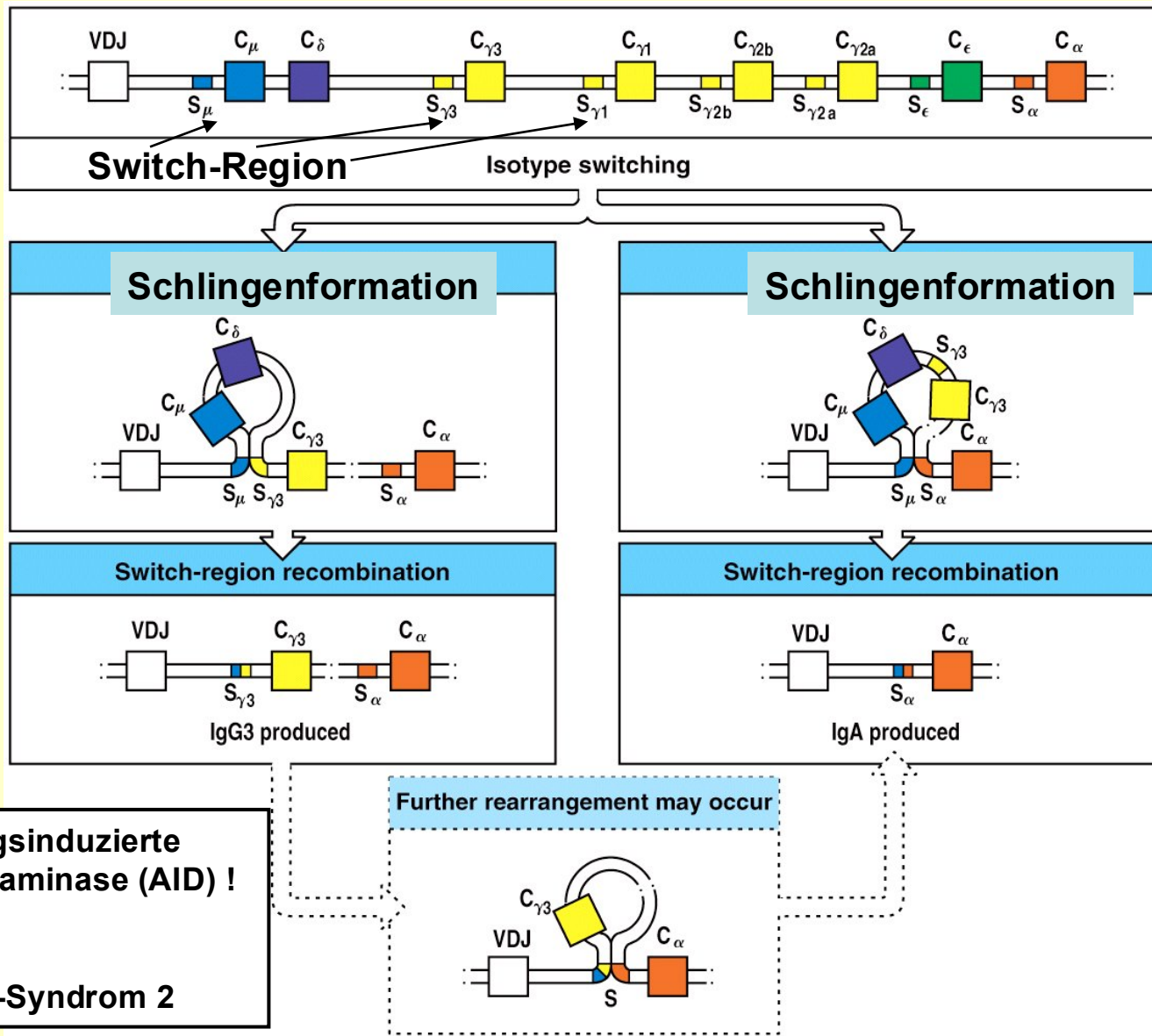


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Regulierung des Isotypenwechsels

Rolle von Zytokinen bei Regulierung des Isotypenwechsels

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Induktion

Hemmung

3 Signale:
 - Antigen
 - Zytokine
 - CD40

Zusammenfassung

Immunologisches Gedächtnis ist ein T-abhängiger Prozess

	T-abhängig	T-unabhängig
Affinitäts- reifung	+	-
Isotypen- wechsel	+	beschränkt
Gedächtnis	+	-

Wichtigste Schritte der humoralen Immunantwort

- Helfer-T-Zellen erkennen MHC-II gebundene Antigenpeptide auf DC und bilden membranständige (Adhäsions-) und sezernierte Moleküle (Zytokine)
- Aktivierte Helfer-T-Zellen aktivieren B-Zellen, die dasselbe Antigen erkennen → **Bildung eines Primärfokus**
- Aktivierte B-Zellen wandern zu den Follikeln und bilden **Keimzentren**
- Proliferation der B-Zellen (Zentroblasten)
- Differenzierung – somatische Hypermutation → Selektion der B-Zellen (Zentrozyten) mit hochaffinem BcR = Affinitätsreifung
- Th - Zytokine steuern Isotypenwechsel in den B-Zellen
- Überlebende B-Zellen des Keimzentrums entwickeln sich entweder zu Plasma oder Gedächtniszellen.

PRIMÄRE B-ZELL-REIFUNG SEKUNDÄRE B-ZELL-REIFUNG

Antigenunabhängig

I. Knochenmark

Hämatopoetische Stammzelle

Lymphatischer Präkursor

Reife, naive B-Zelle

II. Milz

Transitionelle B-Zelle

Marginale Zone B-Zelle (IgM++/IgD+/-, CD21+/-, CD23+/-)

Follikuläre Präkursor-B-Zelle

Antigenabhängig

III. Lymphknoten

Follikuläre B-Zelle (B2)
(IgM++/IgD++, CD21++, CD23++)

Antigen

Extrafollikuläre Reaktion

kurzlebende Plasmazelle

IgM Produktion

Zentrum-Germinativum-Reaktion

1. Zentroblast
2. Zentrozyt

Affinitätsreifung

(somatische Hypermutation)

Isotypenwechsel
(RAG 1 / 2)

langlebende Plasmazelle
(einige Monate)
IgG/A/E-Produktion

Gedächtnis-B-Zelle
(einige Jahre)

Rezirkulation:
Lymphknoten –
Blut - Milz