

# Grundlagen der Immunologie

## *16. Vorlesung*

### Effektormechanismen der zellvermittelten Immunität (CMI):

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

# Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

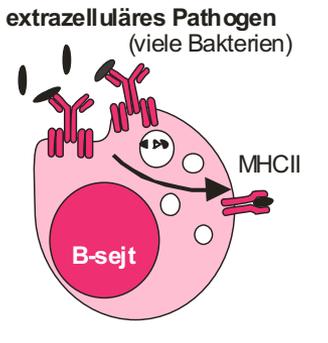
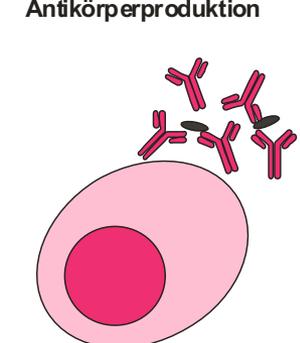
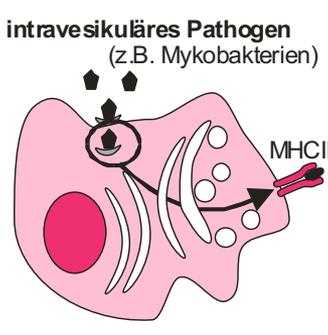
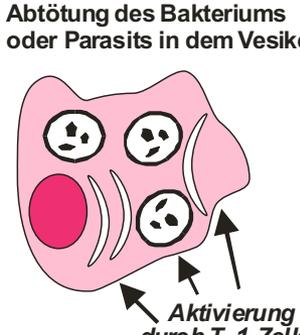
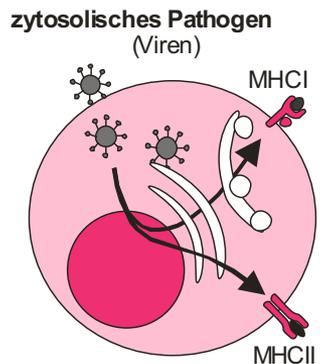
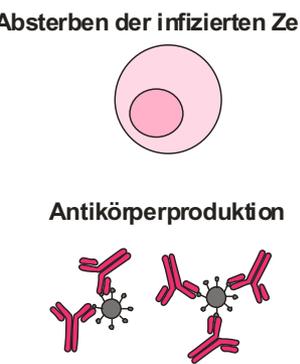
<u>Zytotoxizität</u>	<u>DTH: Th1-vermittelte Makrophagenaktivierung</u>
<p><u>Effektorzellen</u> sind mit direkter zytotoxischer Tätigkeit versehen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CTL (CD8+ Tc),</li><li>- <math>\gamma\delta</math> T- Zellen</li><li>- NK- Zellen,</li><li>- Makrophagen</li>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

# Eigenschaften des Erregers bestimmen den Mechanismus der adaptiven Immunantwort

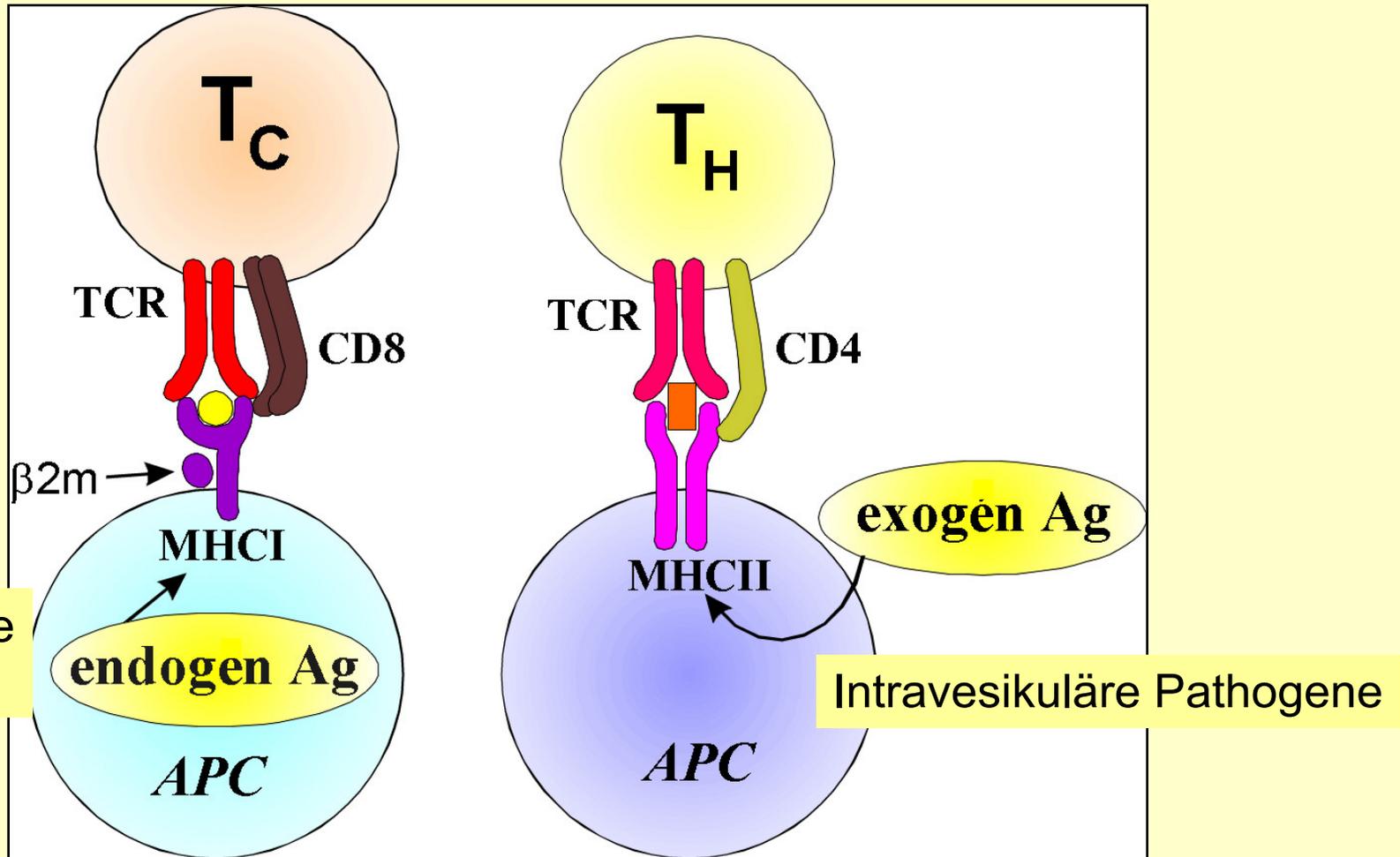
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

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

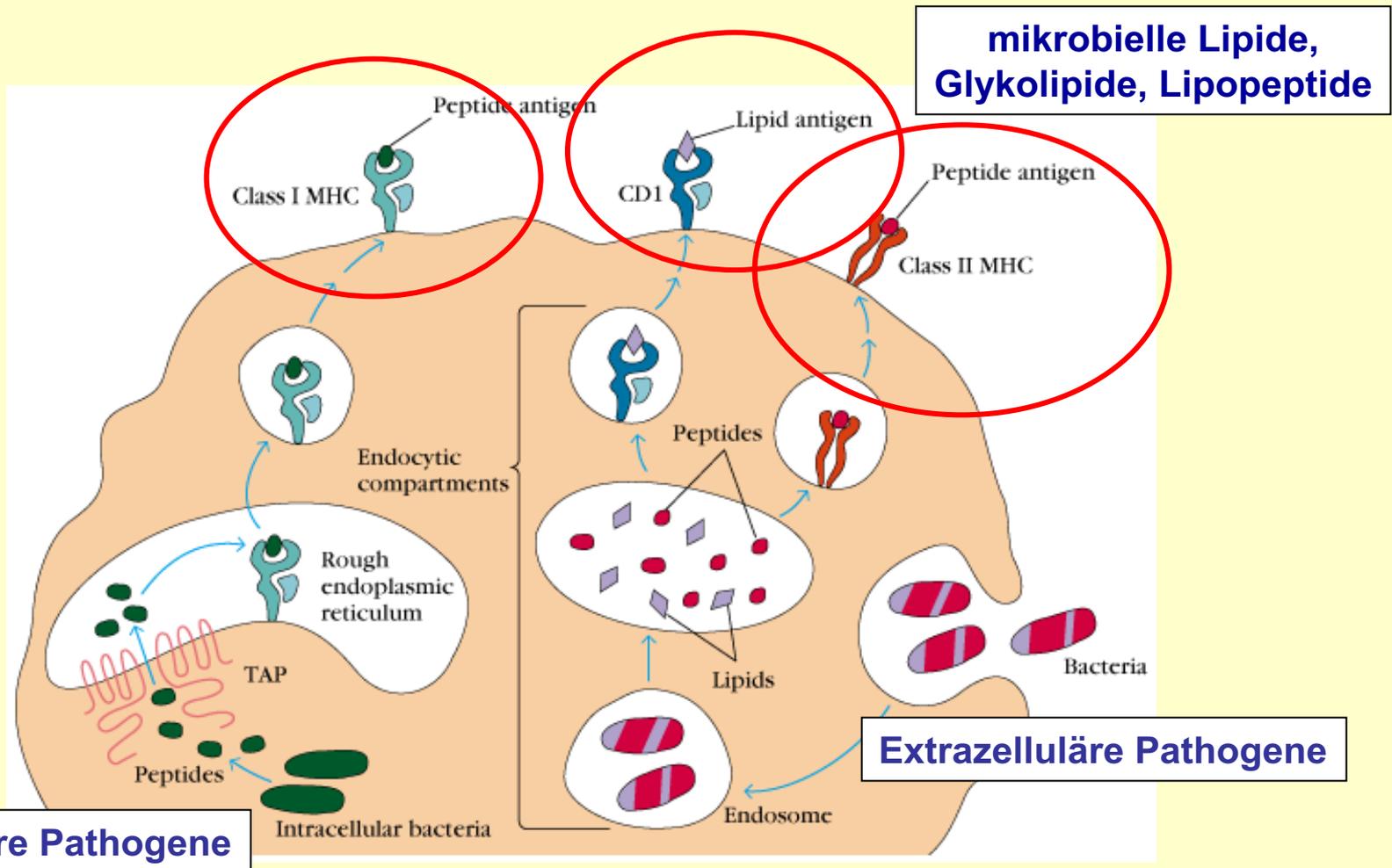
- Viren
- Chlamydia
- Listeria
- Protozoen

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

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



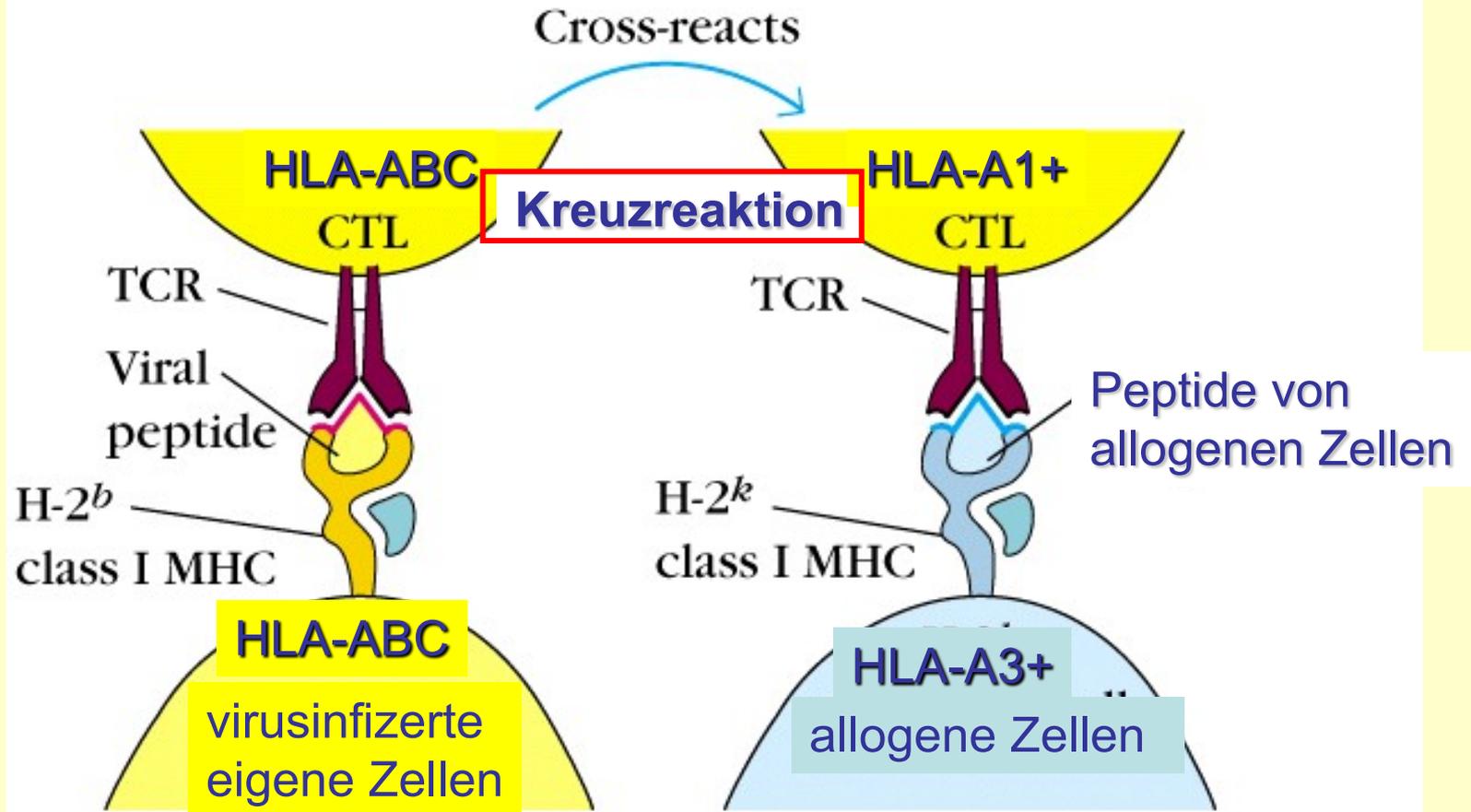
# Antigenpräsentation



**Intrazelluläre Pathogene**

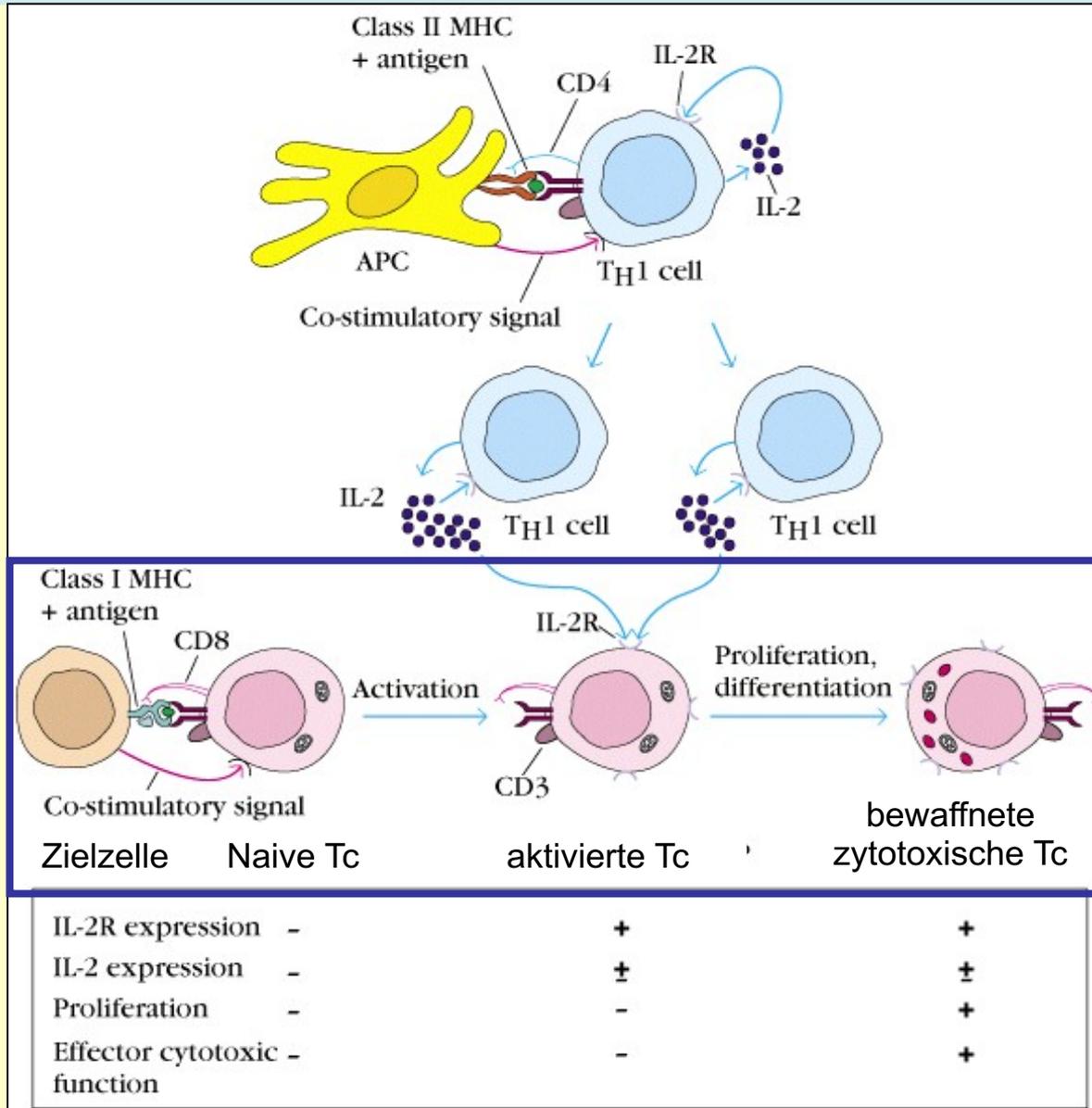
**Extrazelluläre Pathogene**

# Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL

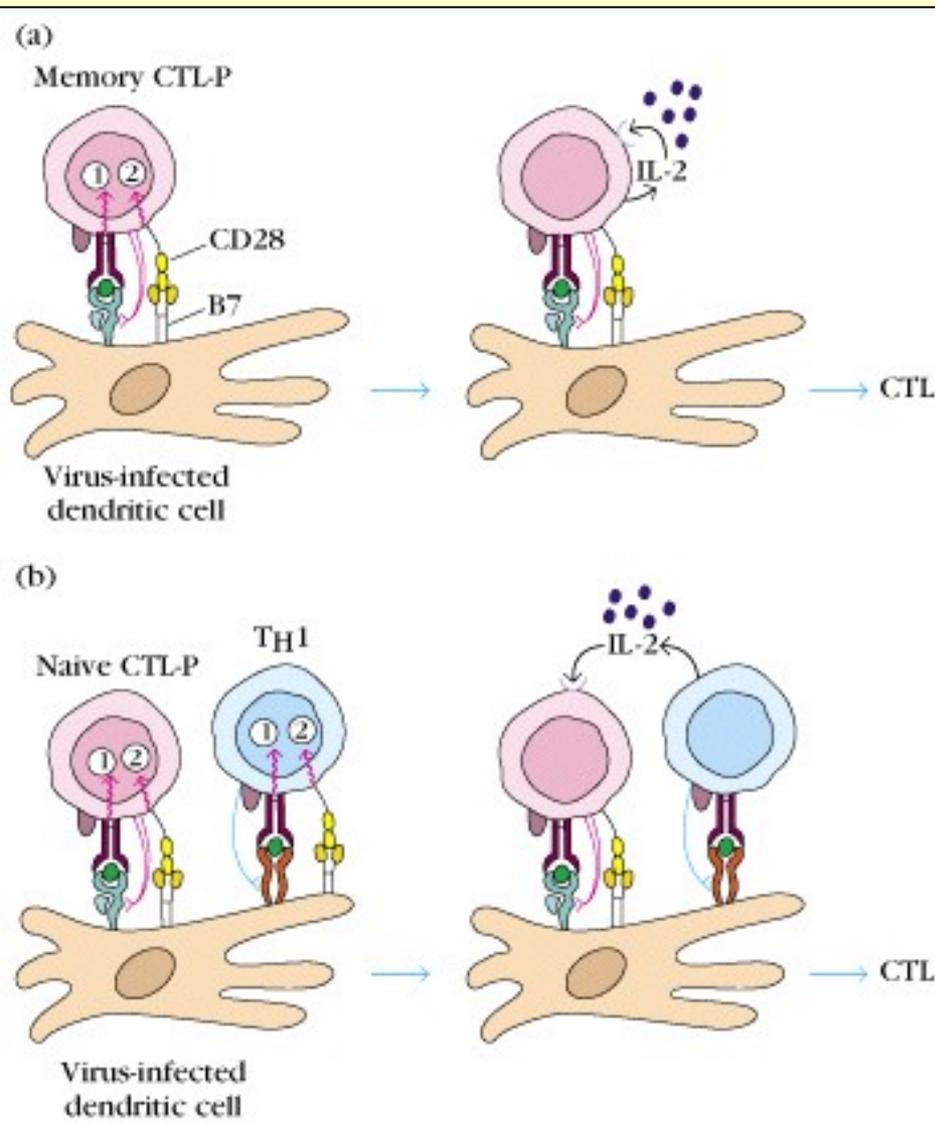


Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL  
TcR $\alpha\beta$ , CD8+ T-Zellen  
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

# Die Entstehung der Effektor-CTL



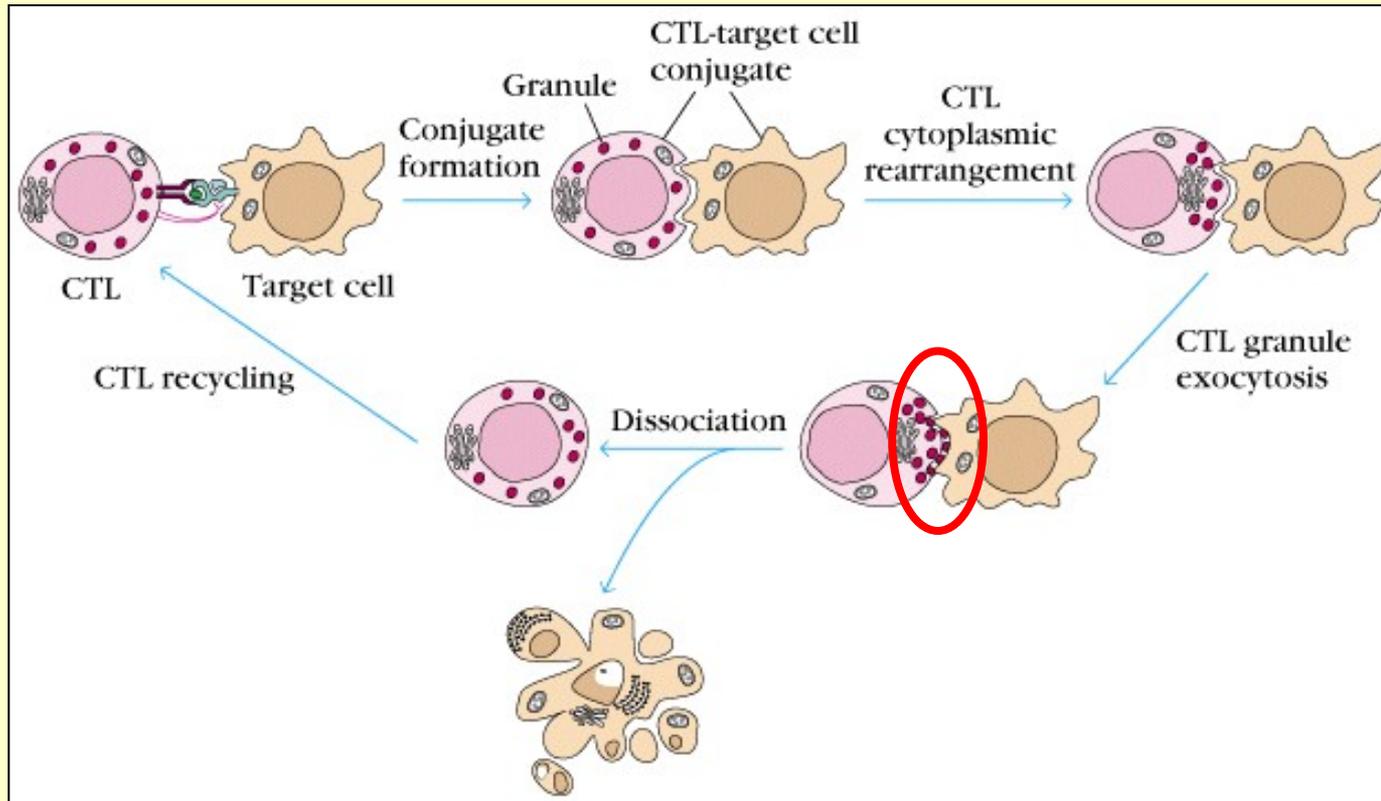
# Zur Aktivierung des Gedächtnis-CTL ist die Hilfe der Th1-Zellen nicht mehr nötig



**Gedächtnis-CTL**: autokrine IL-2-Produktion

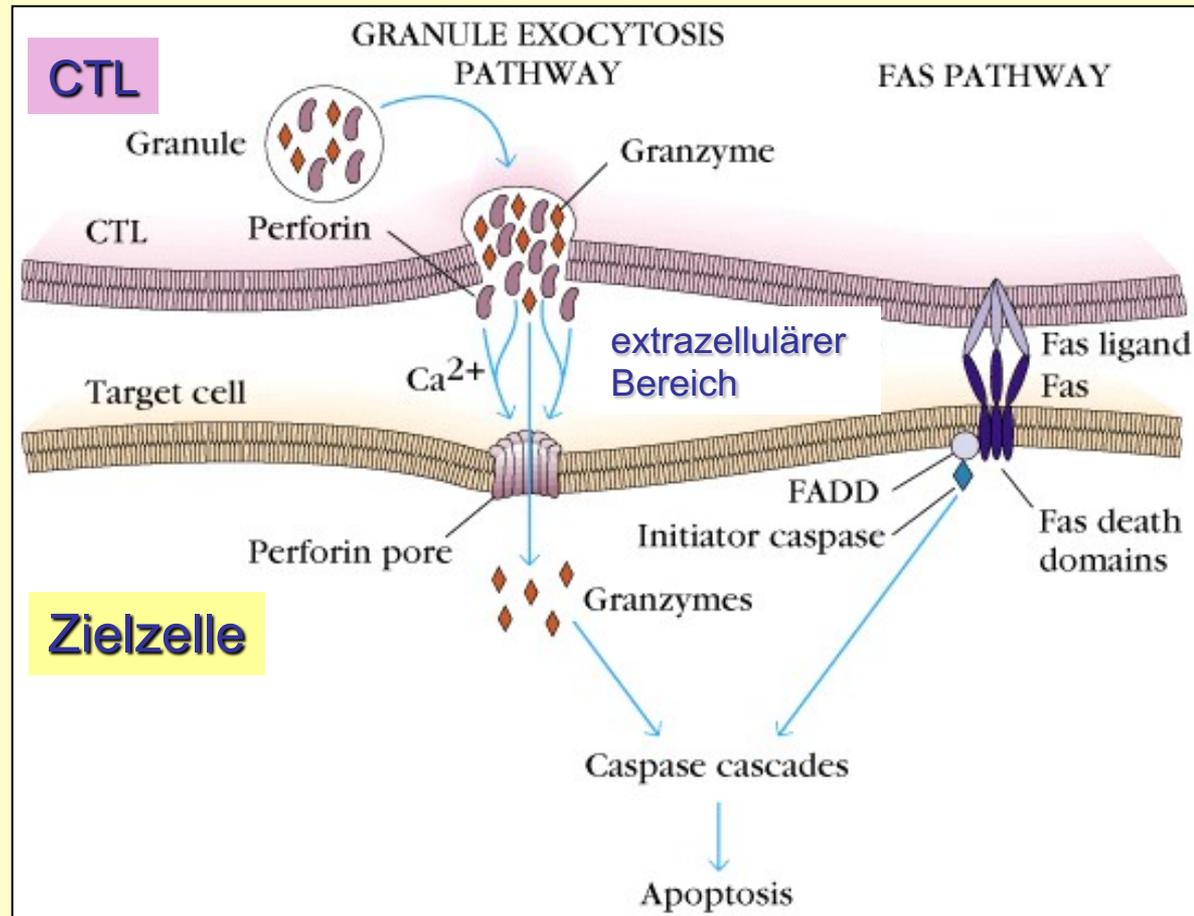
**Naive CTL**: Th1 sichert IL-2

# 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



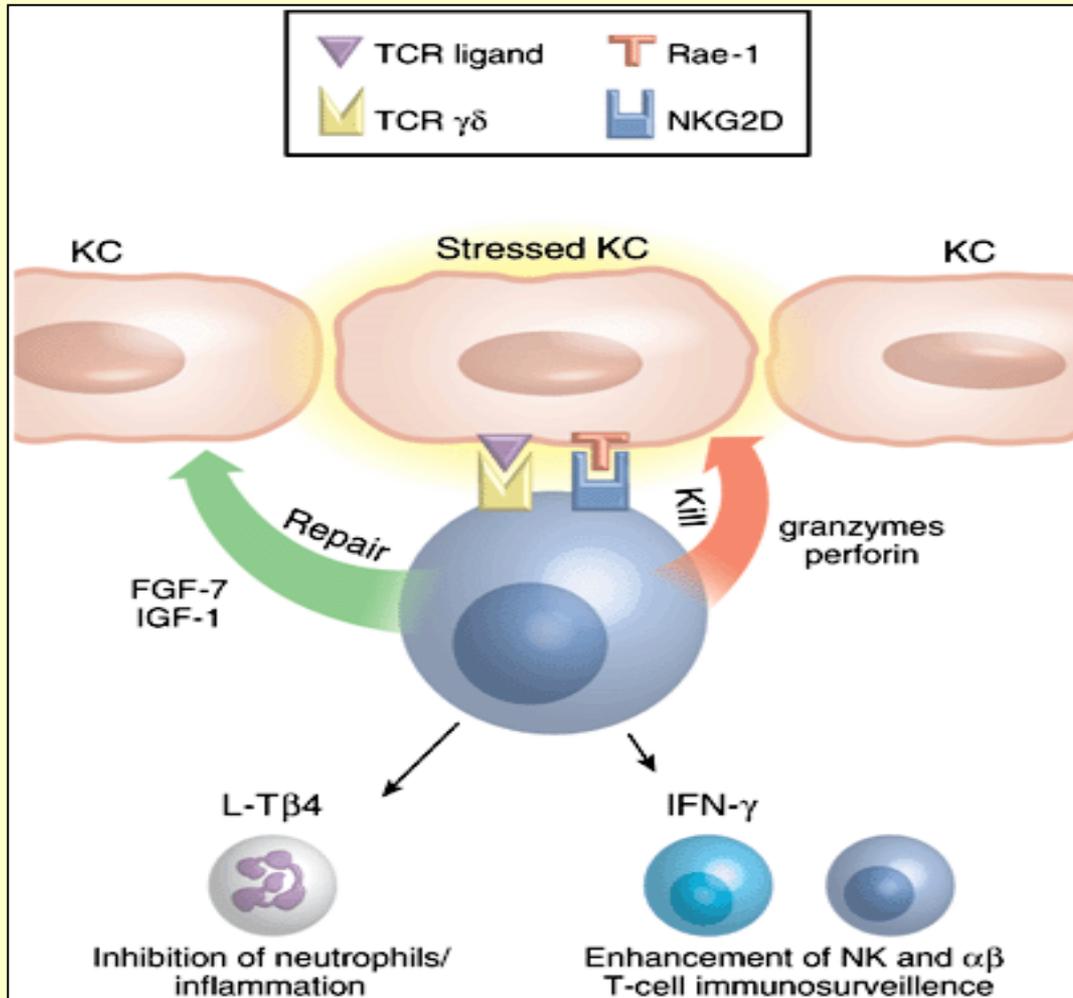
**Lösliche zytotoxische Effektorproteine: Perforin und Granzyme**  
**Membrangebundene Effektorproteine: Fas-Ligand (FAS-L)**

# Quiz 3

# $\gamma\delta$ 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

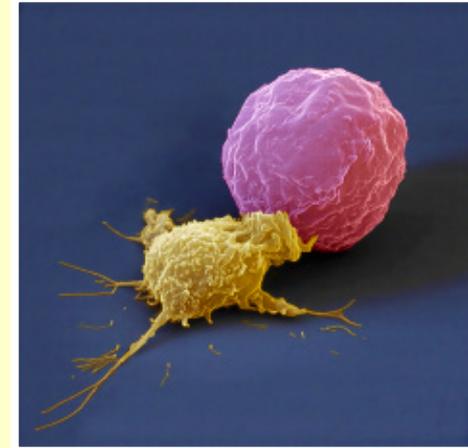
- Induzierte Antigene: nicht-klassische MHC-Klasse-Ib-Moleküle (MICA, MICB)

# Quiz 4

# Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

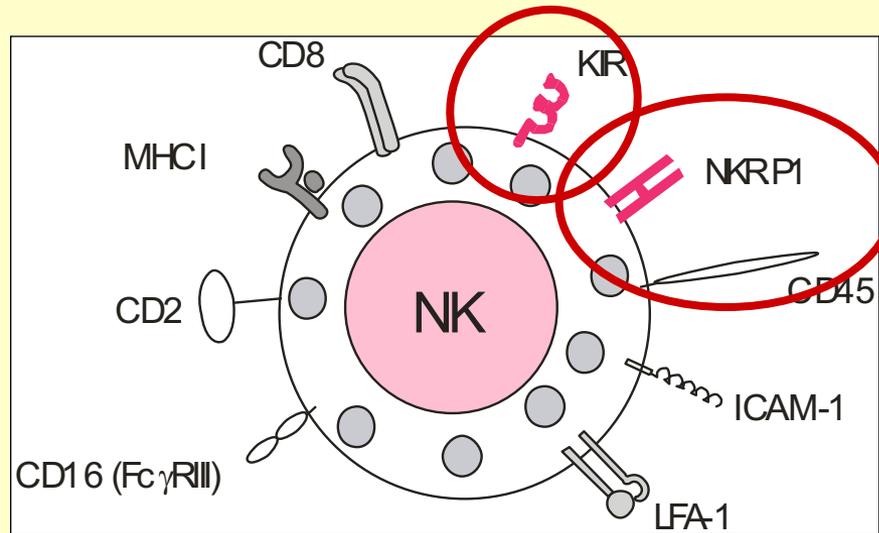
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen  
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,  
CD16+ (Fc $\gamma$ RIII) CD56+,
- Aktivierbar mit Zytokinen (INF $\alpha$  und  $\beta$ , IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: INF $\gamma$   $\rightarrow$   
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:



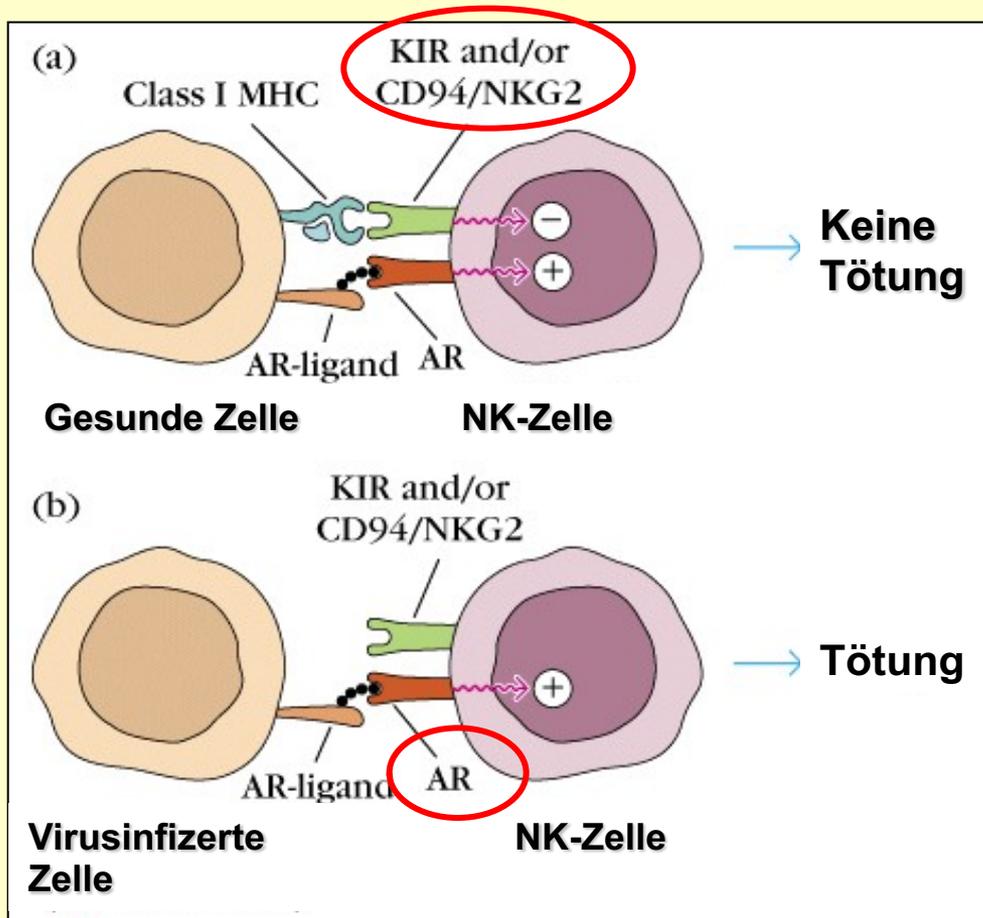
**killerhemmende Rezeptoren (KIR):** erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

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

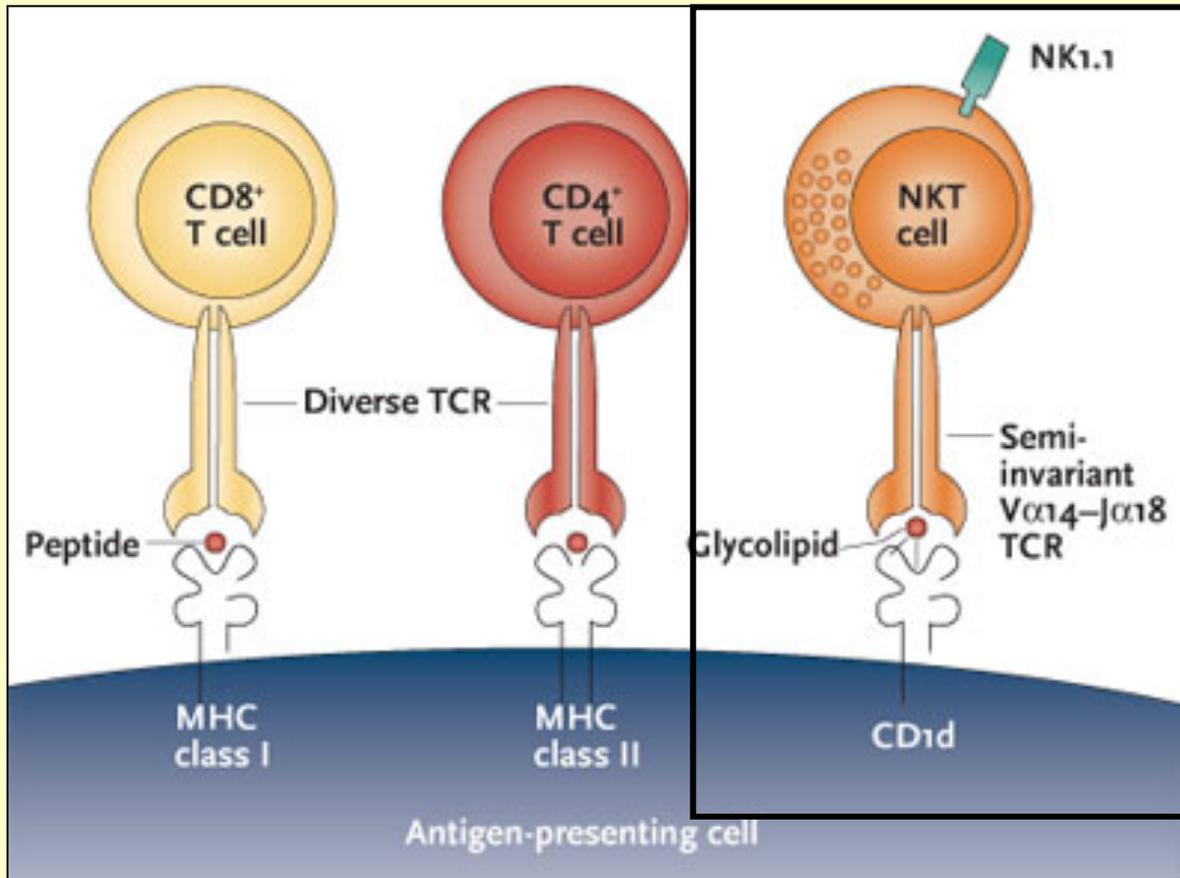


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

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

→ schützt den Inhalt ihrer Granula aus → Apoptose

# NK-T-Zellen



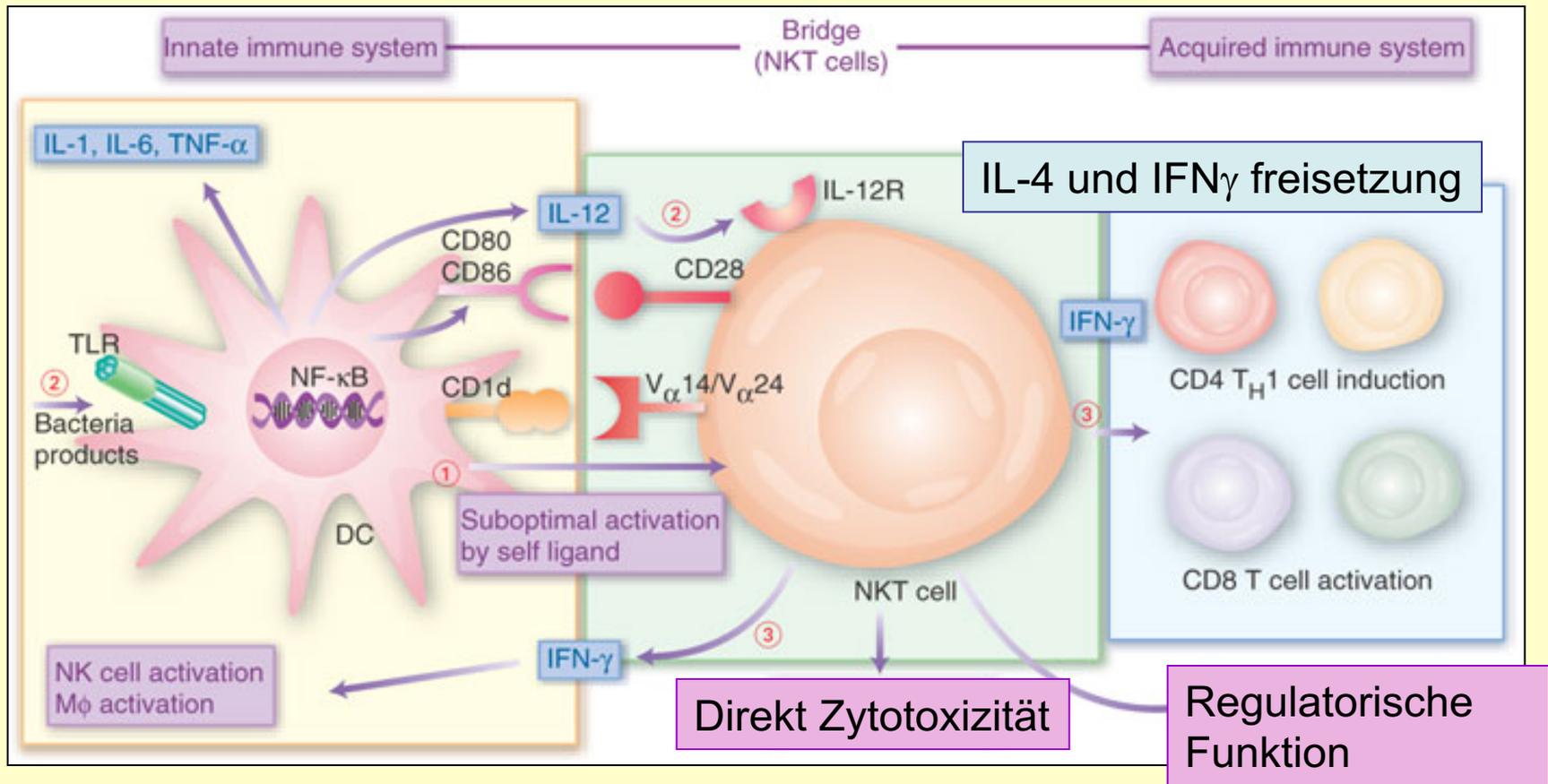
TcR/CD3+

NKR-P1A+  
CD56+

CD1d-Restriktion

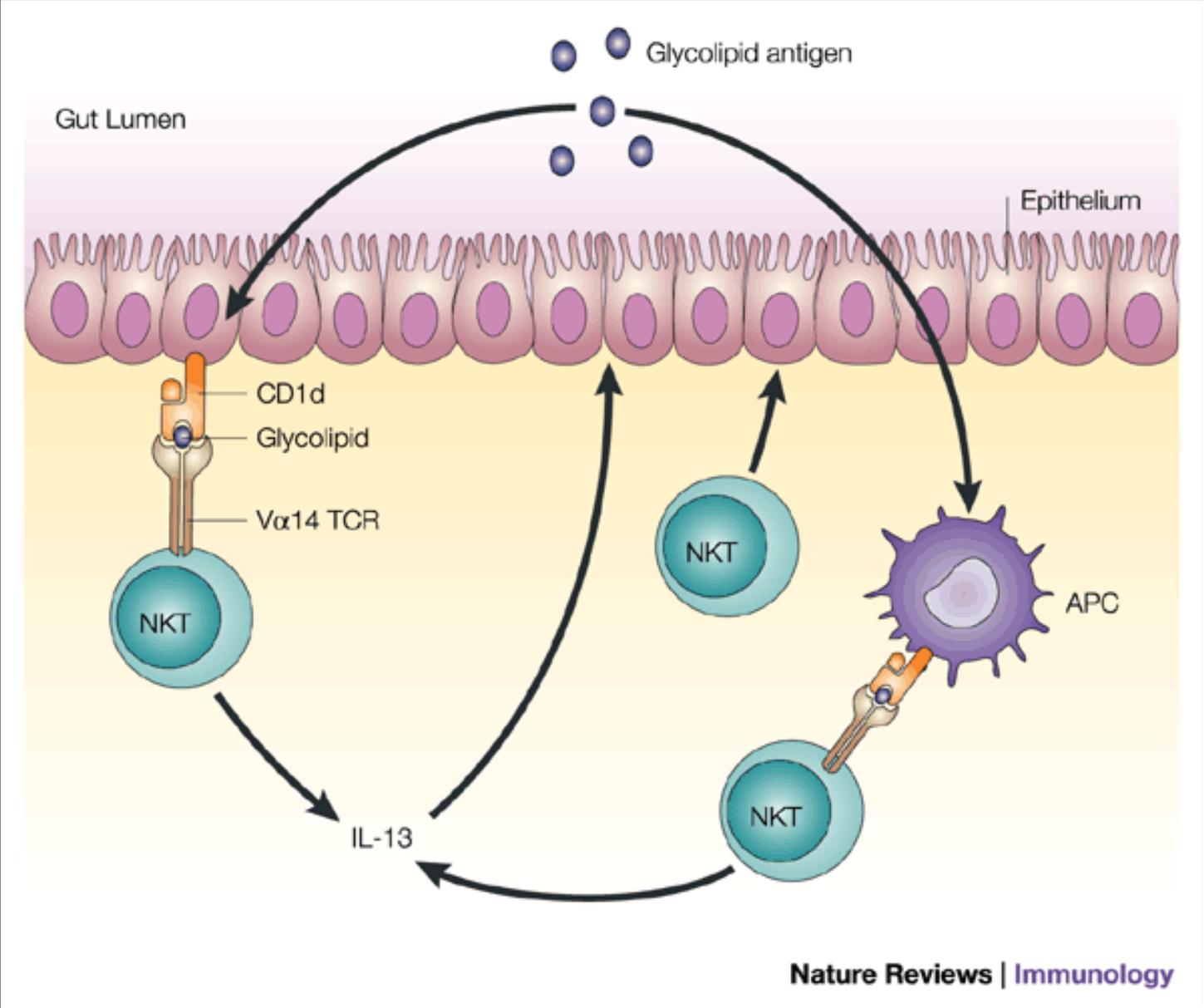
TcR: invariable T-Zell-Rezeptor- $\alpha$ -Kette  
Antigen: CD1d +  $\alpha$ -Galactosylceramid

# NK-T-Zellen



Perforin+

Granzyme+



# Quiz 5