

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)

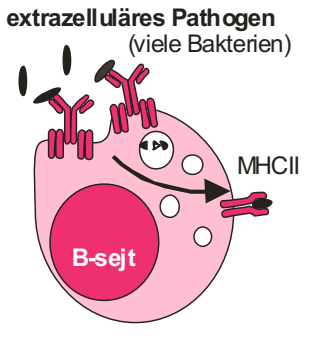
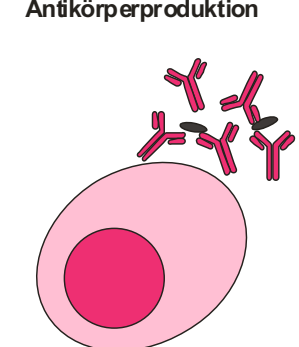
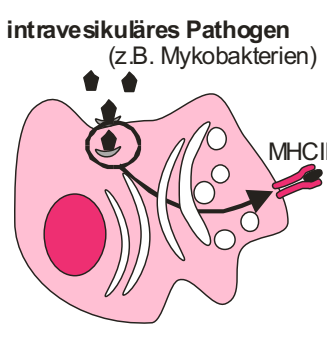
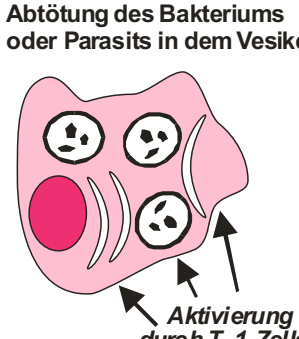
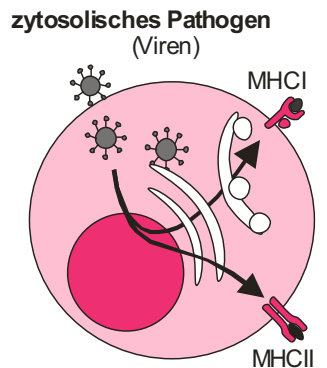
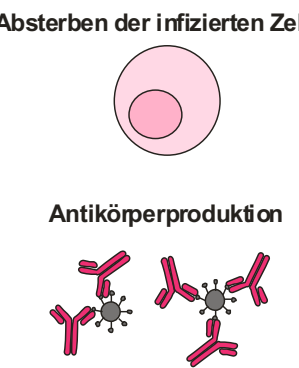
<u>Zytotoxizität</u>	<u>DTH: Th1-vermittelte Makrophagenaktivierung</u>
<p><u>Effektorzellen</u> sind mit direkter zytotoxischer Tätigkeit versehen:</p> <ul style="list-style-type: none">- CTL (CD8+ Tc),- $\gamma\delta$ T- Zellen- NK- Zellen,- Makrophagen	<p><u>Effektorzellen</u> produzieren Zytokine:</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

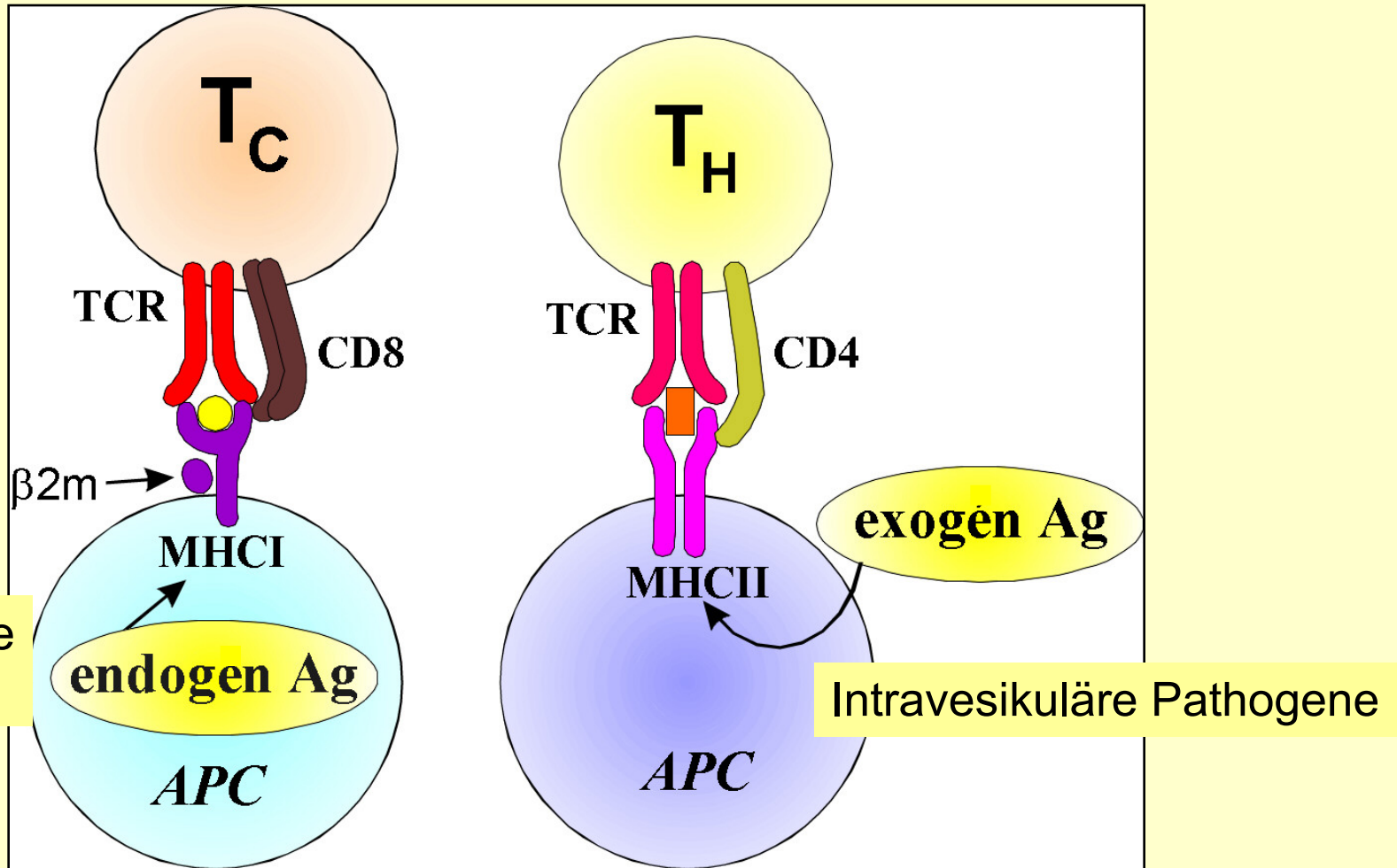
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

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

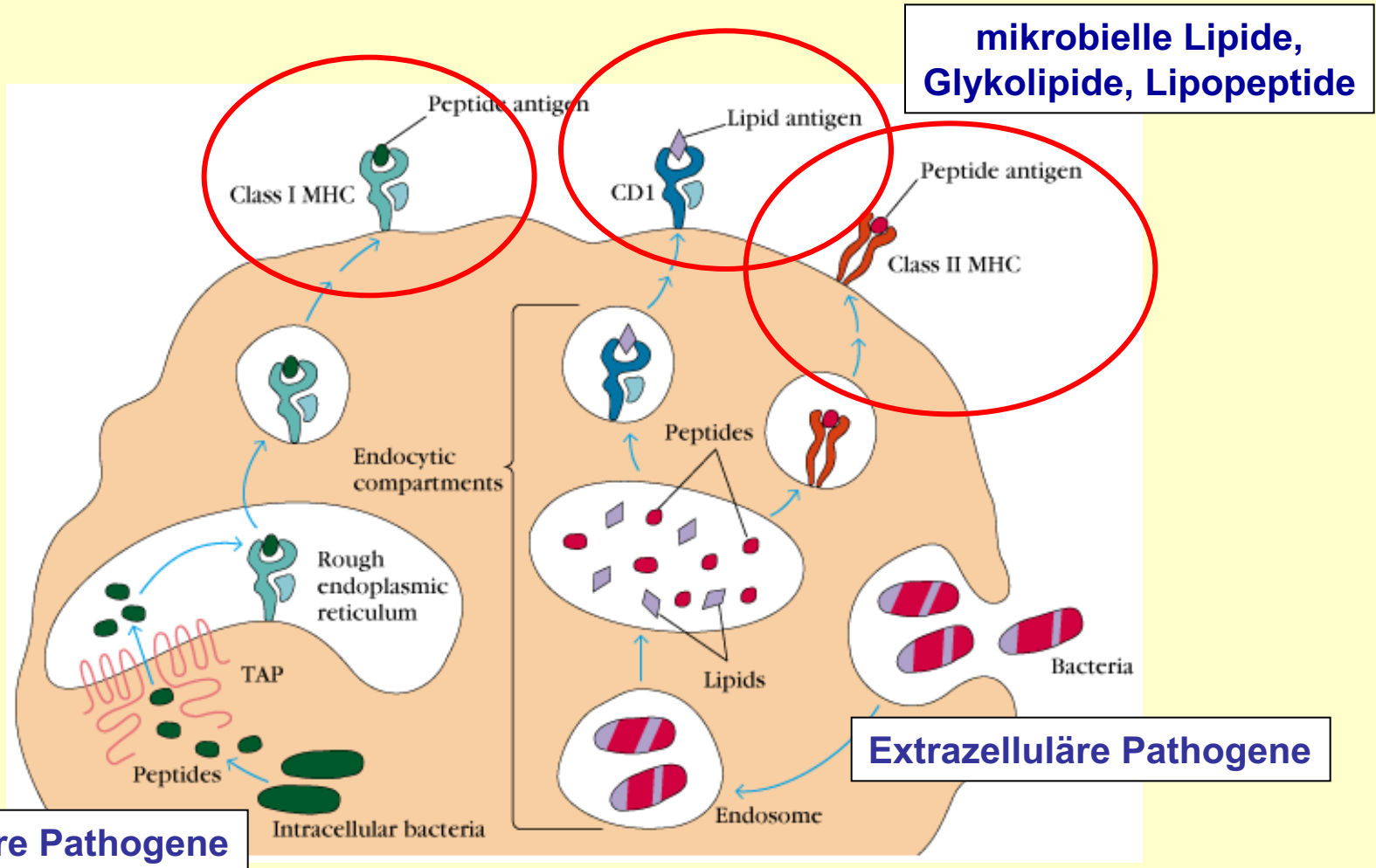
- Viren
- Chlamydia
- Listeria
- Protozoen

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



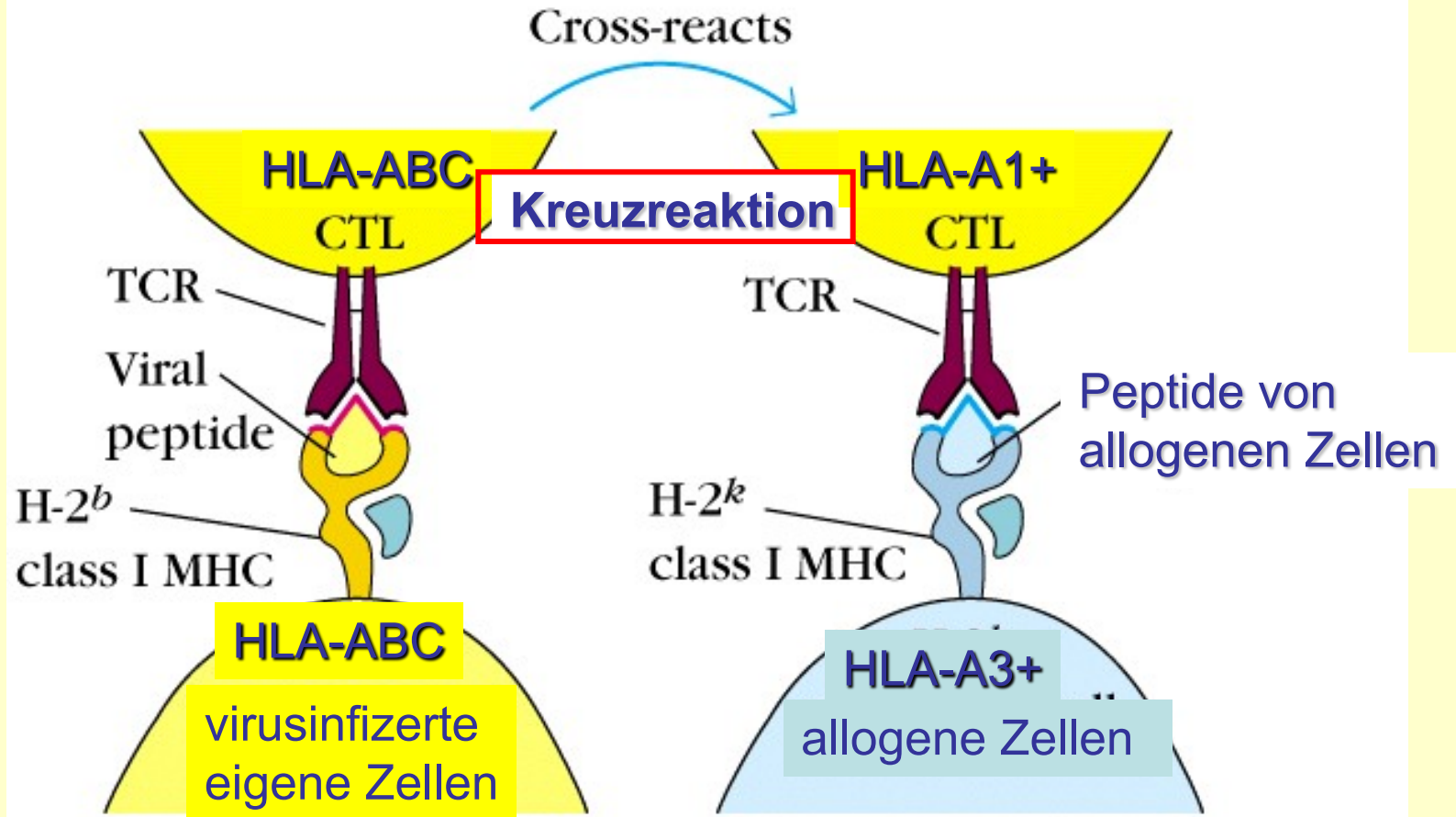
Antigenpräsentation



Intrazelluläre Pathogene

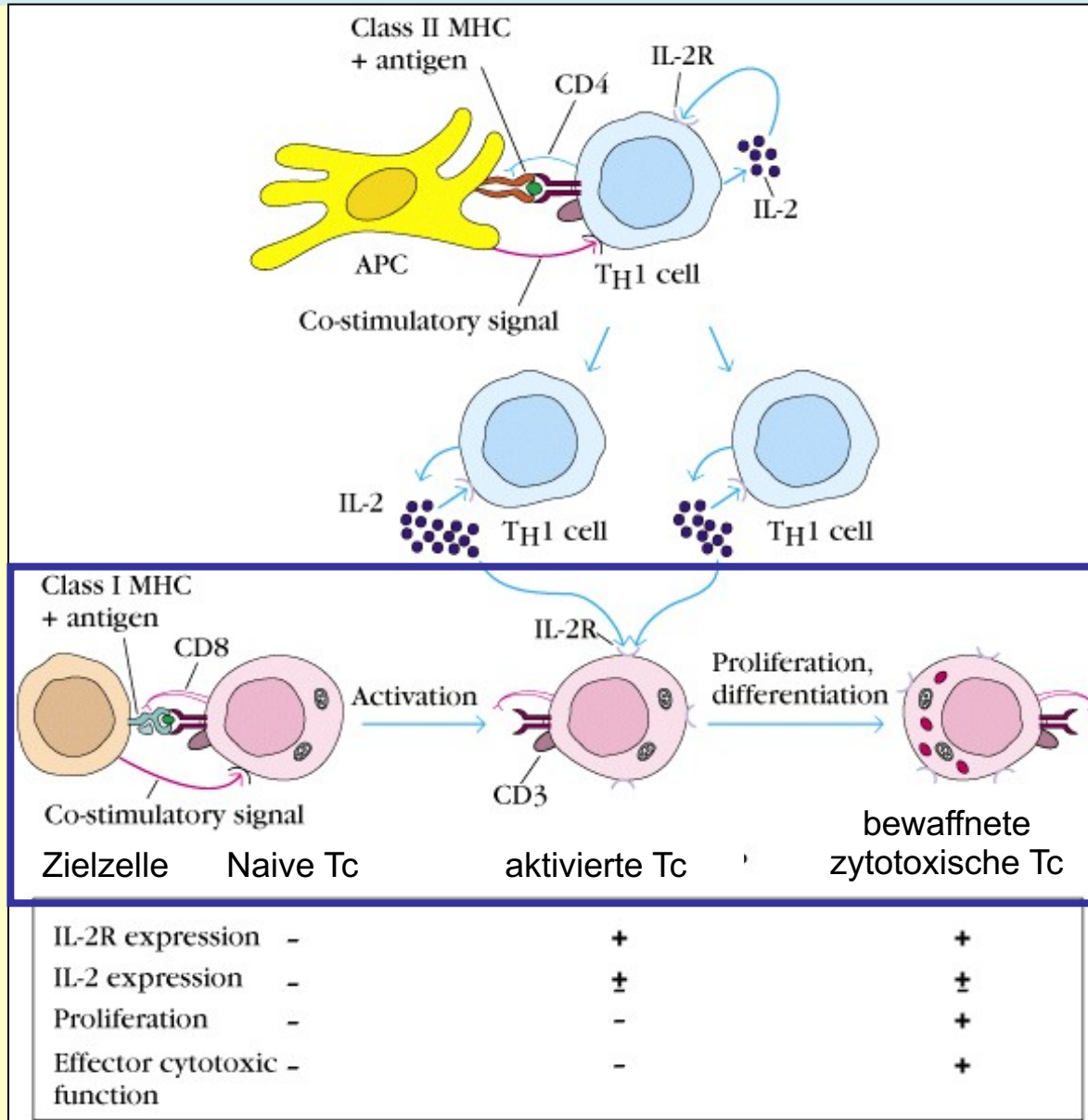
Extrazelluläre Pathogene

Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL

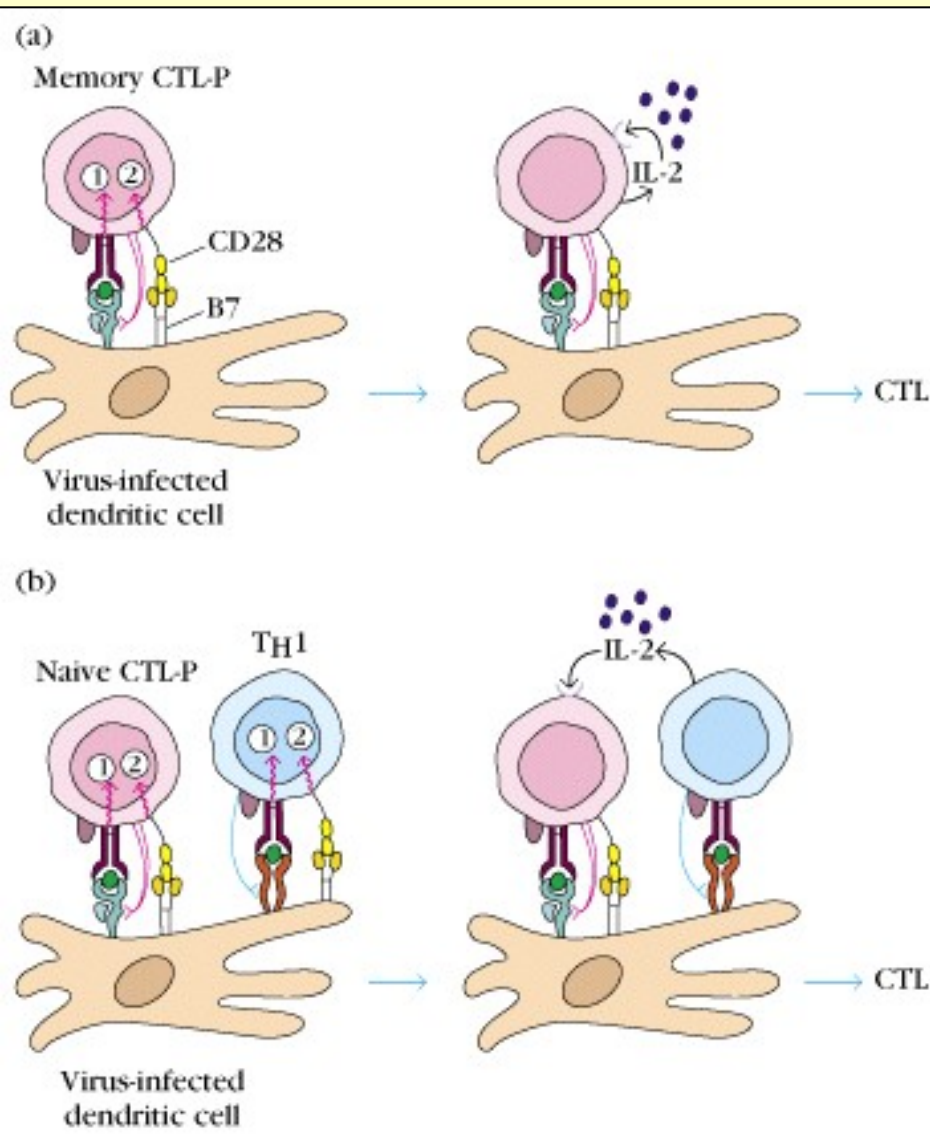


Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL
TcR $\alpha\beta$, CD8+ T-Zellen
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

Die Entstehung der Effektor-CTL



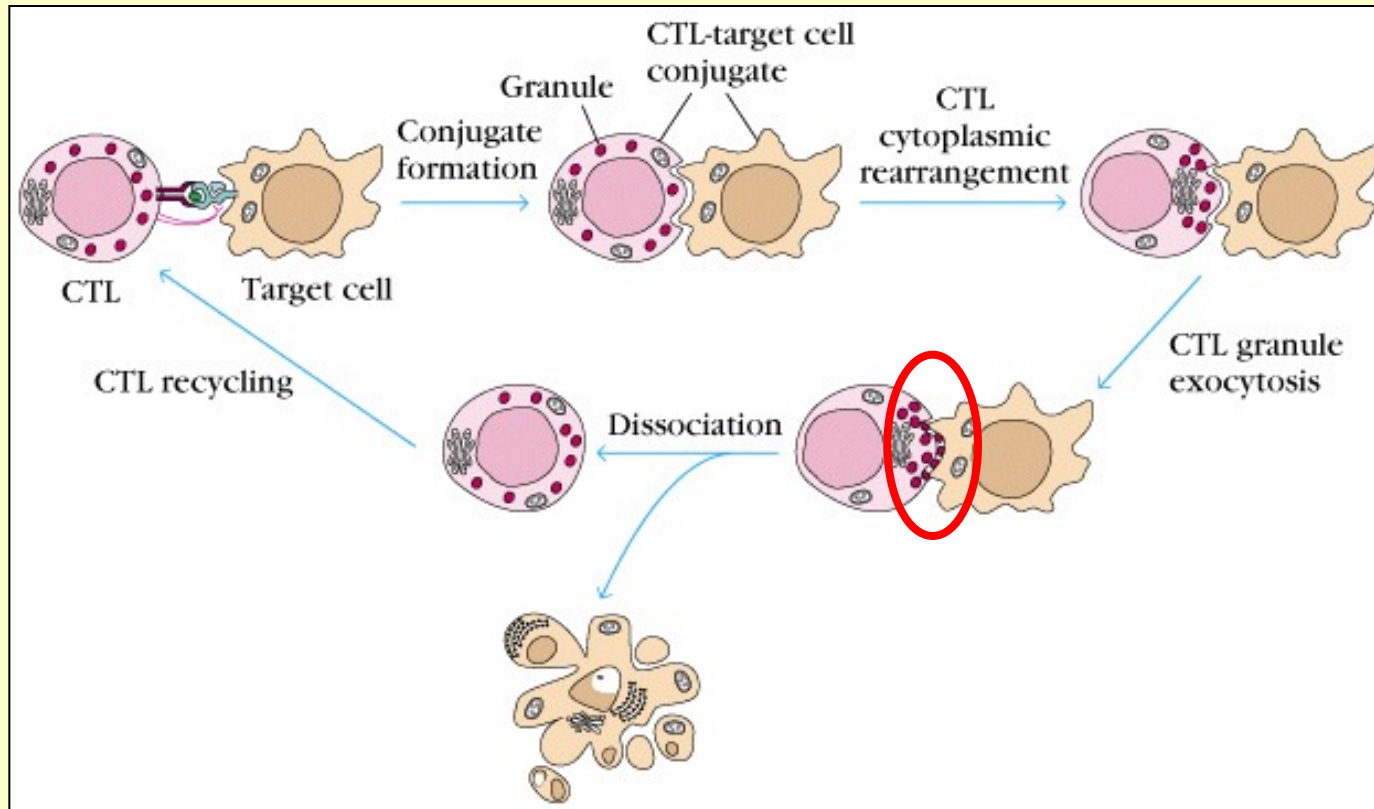
Zur Aktivierung des Gedächtnis-CTL ist die Hilfe der Th1-Zellen nicht mehr nötig



Gedächtnis-CTL: autokrine IL-2-Produktion

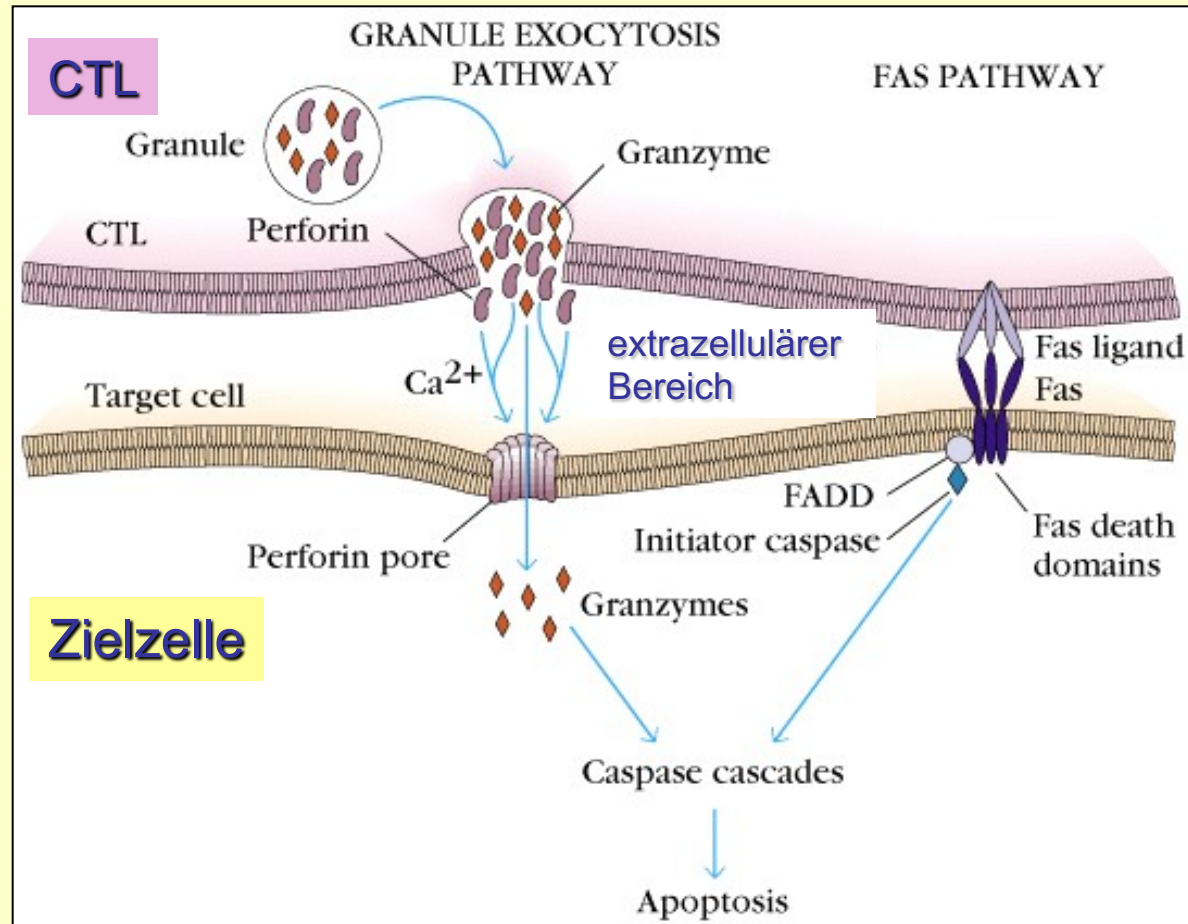
Naive CTL: Th1 sichert IL-2

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

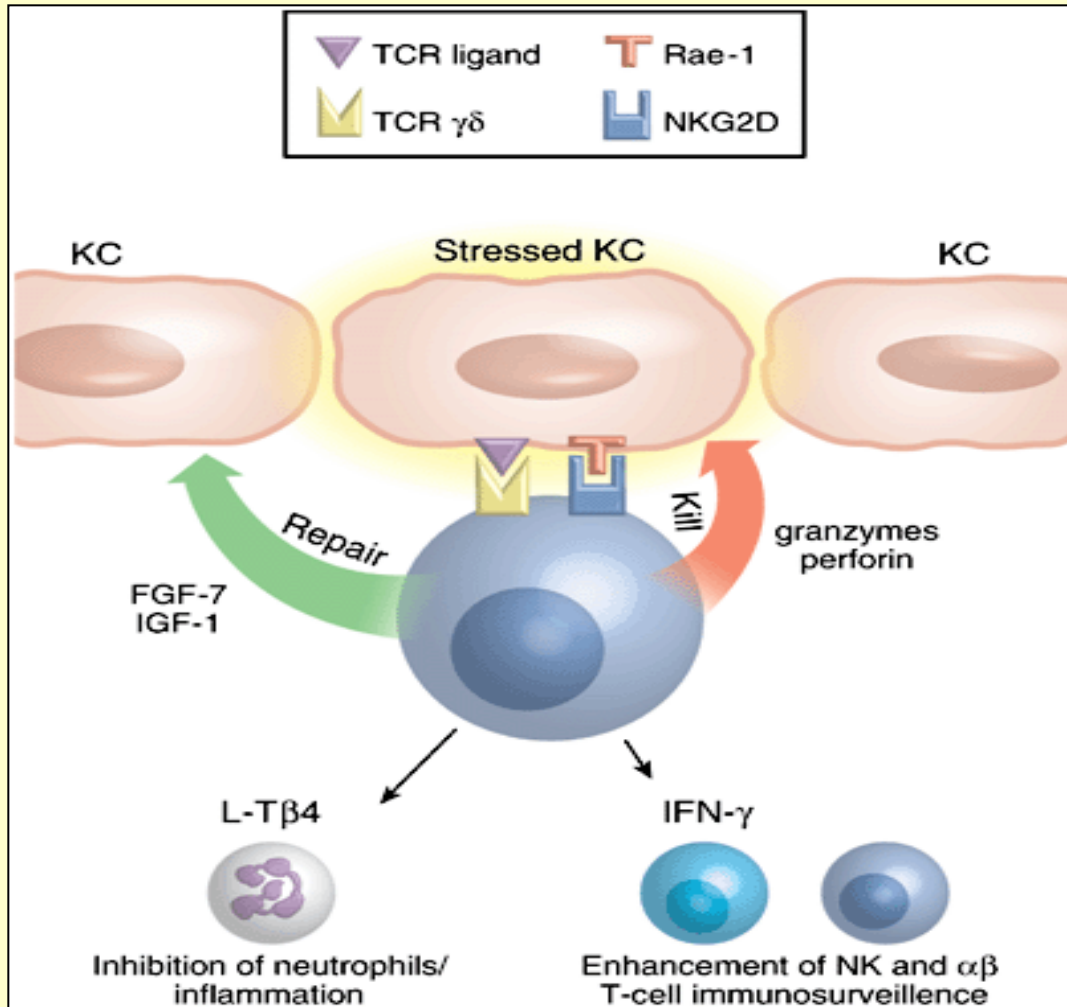
$\gamma\delta$ T- Zellen

- 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

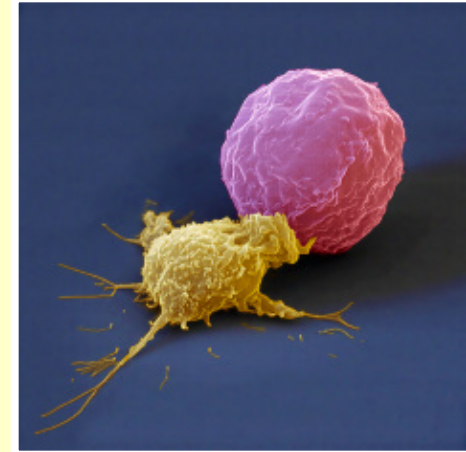
- Induzierte Antigene: nicht-klassische MHC-Klasse-Ib-Moleküle (MICA, MICB)

Quiz 4

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

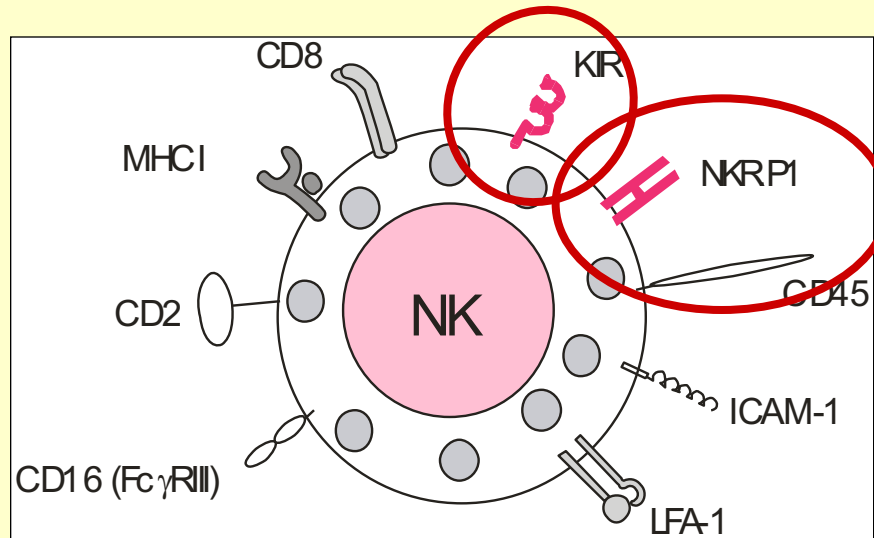
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,
CD16+ (Fc 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:



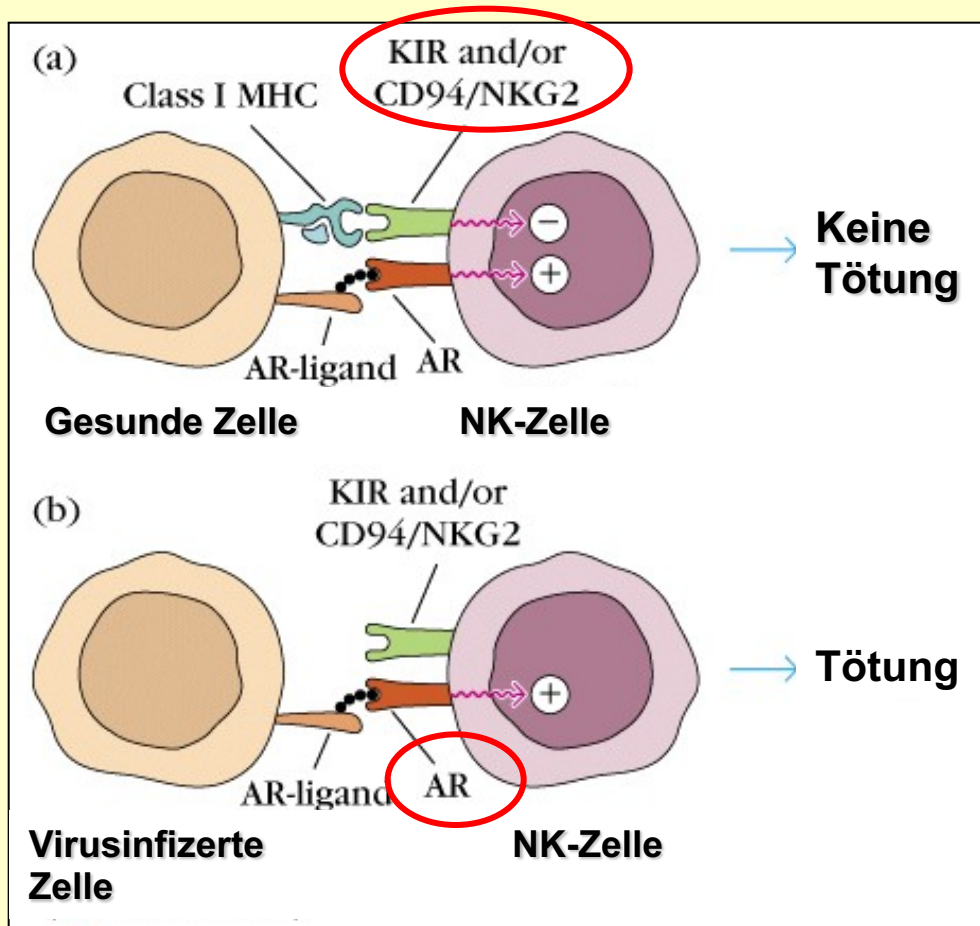
killerhemmende Rezeptoren (KIR): erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

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

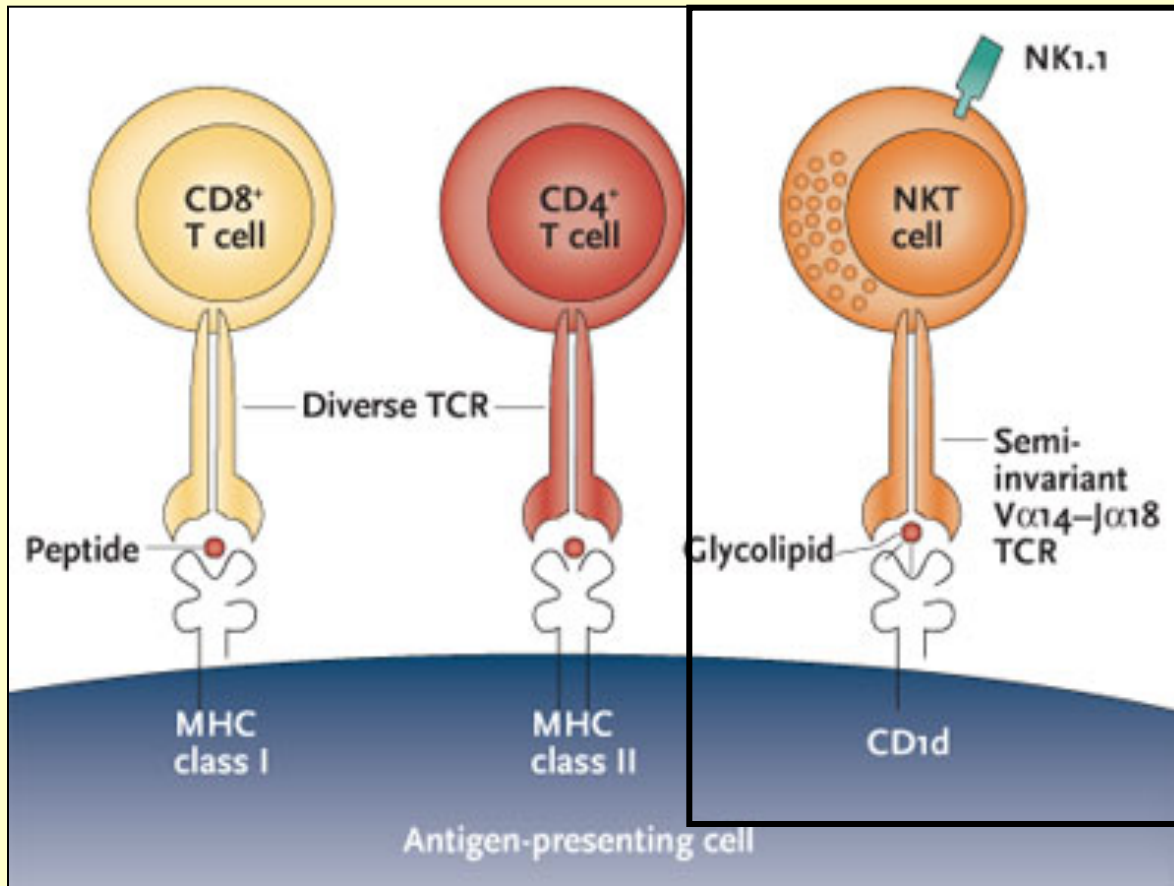


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

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

→ schützt den Inhalt ihrer Granula aus → Apoptose

NK-T-Zellen



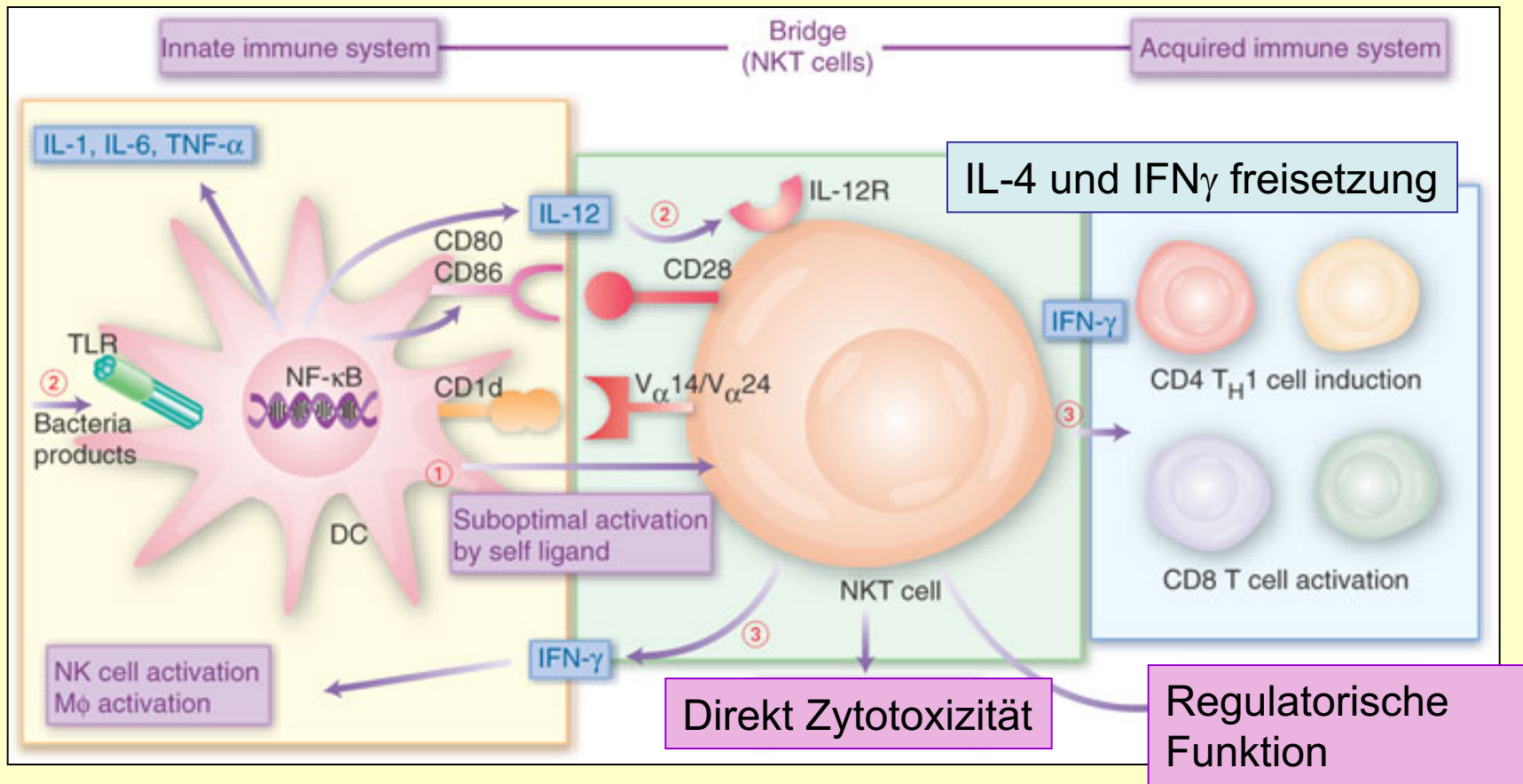
TcR/CD3+

NKR-P1A+
CD56+

CD1d-Restriktion

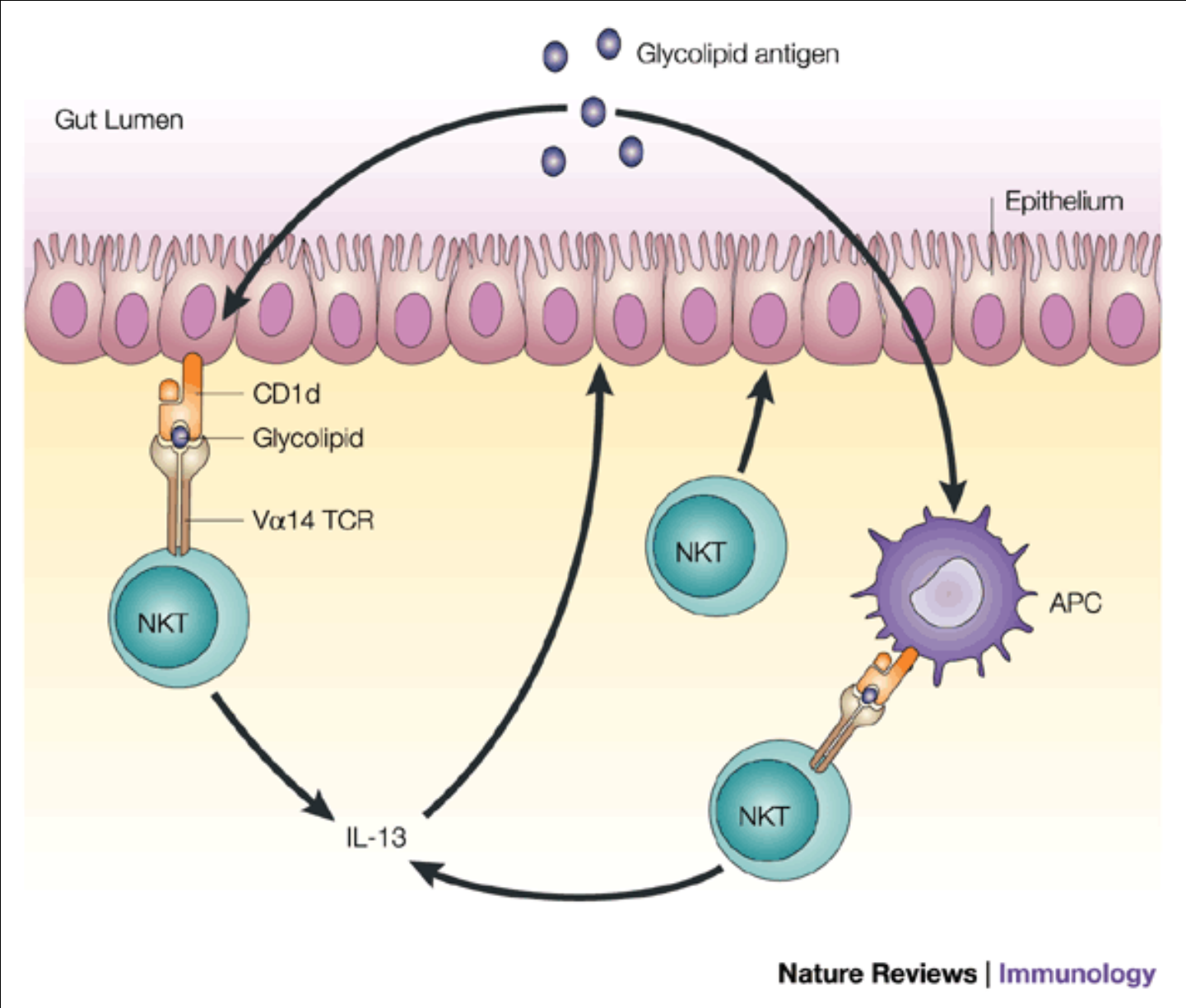
TcR: invariable T-Zell-Rezeptor- α -Kette
Antigen: CD1d + α -Galactosylceramid

NK-T-Zellen



Perforin+

Granzyme+



Quiz 5