

# Grundlagen der Immunologie

## 17. Vorlesung: Suppression der Immunantwort

Timea Berki

# Wichtige Schritte der Immunantwort

Erkennung

Aktivierung

Differenzierung

Effektor Funktion

Gedächtnis

**Suppression**

# 1. Antigen als Hauptregulator

Aktiviert T- und B-Zellen

Antigen Art, Dosis und Lokalisierung beeinflussen die Immunantwort

$T_H1$  vs  $T_H2$

Elimination/Entfernung des Antigens stoppt weitere Aktivierung

# Suppression auf zellulärer Ebene

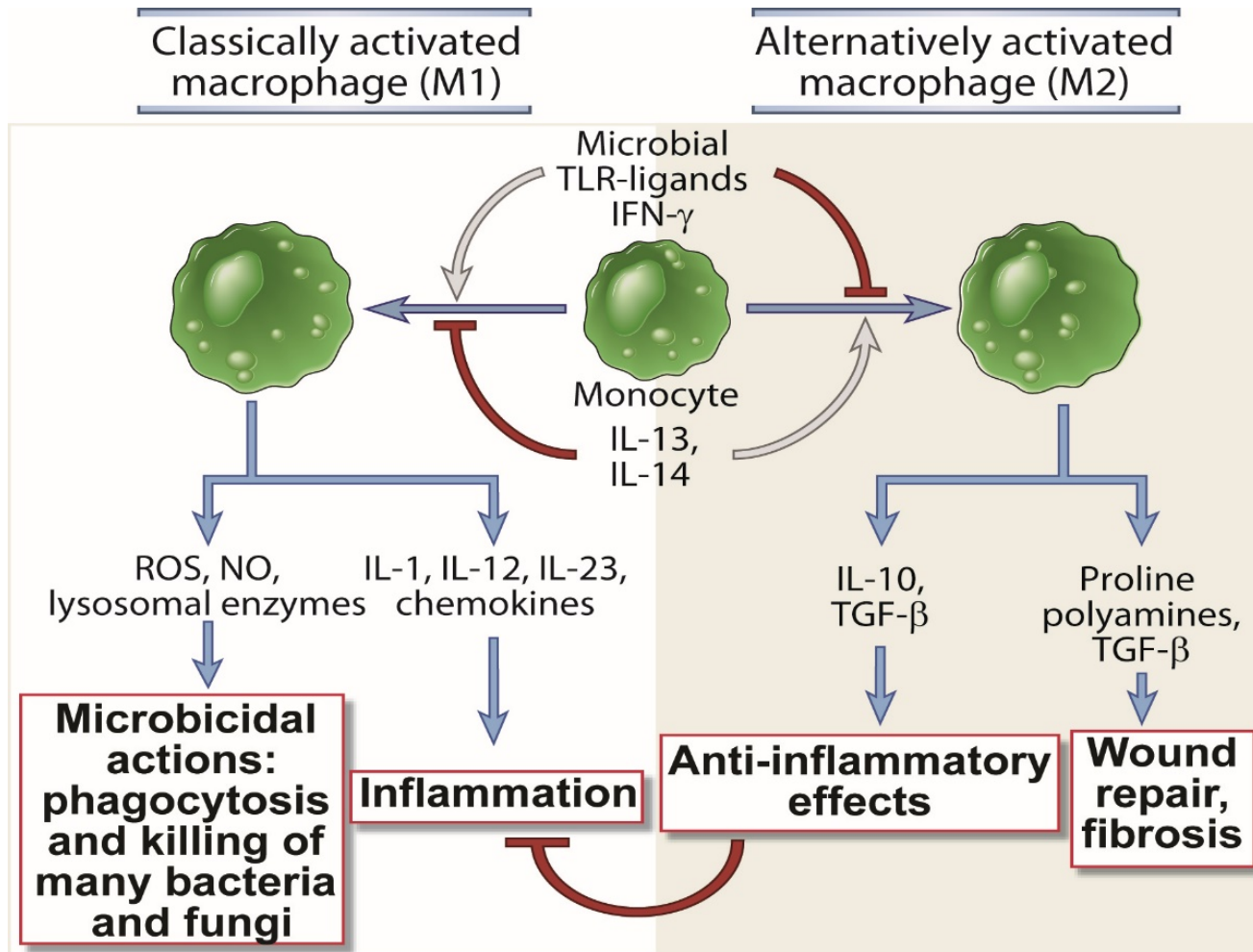
- **APC/Phagozytensuppression**
- **B-Zell-Suppression**
- **T-Zell-Suppression**

# APC/Phagozyten-Suppression

**Aktivierte Phagozyten (Makrophagen) produzieren unterschiedliche hemmende Mittel:**

- **große Mengen von freigesetztem Thymidin aus den phagozytierten und verdauten Zellen hemmen die Zellproliferation**
- **Komplementfaktoren des phagozytierten Immunkomplexes**
- **Polyamine-Oxidase-Enzyme (PAO)**
- **Interferon**
- **zyklisches AMP**
- **Prostaglandine**

# Polarization of macrophages



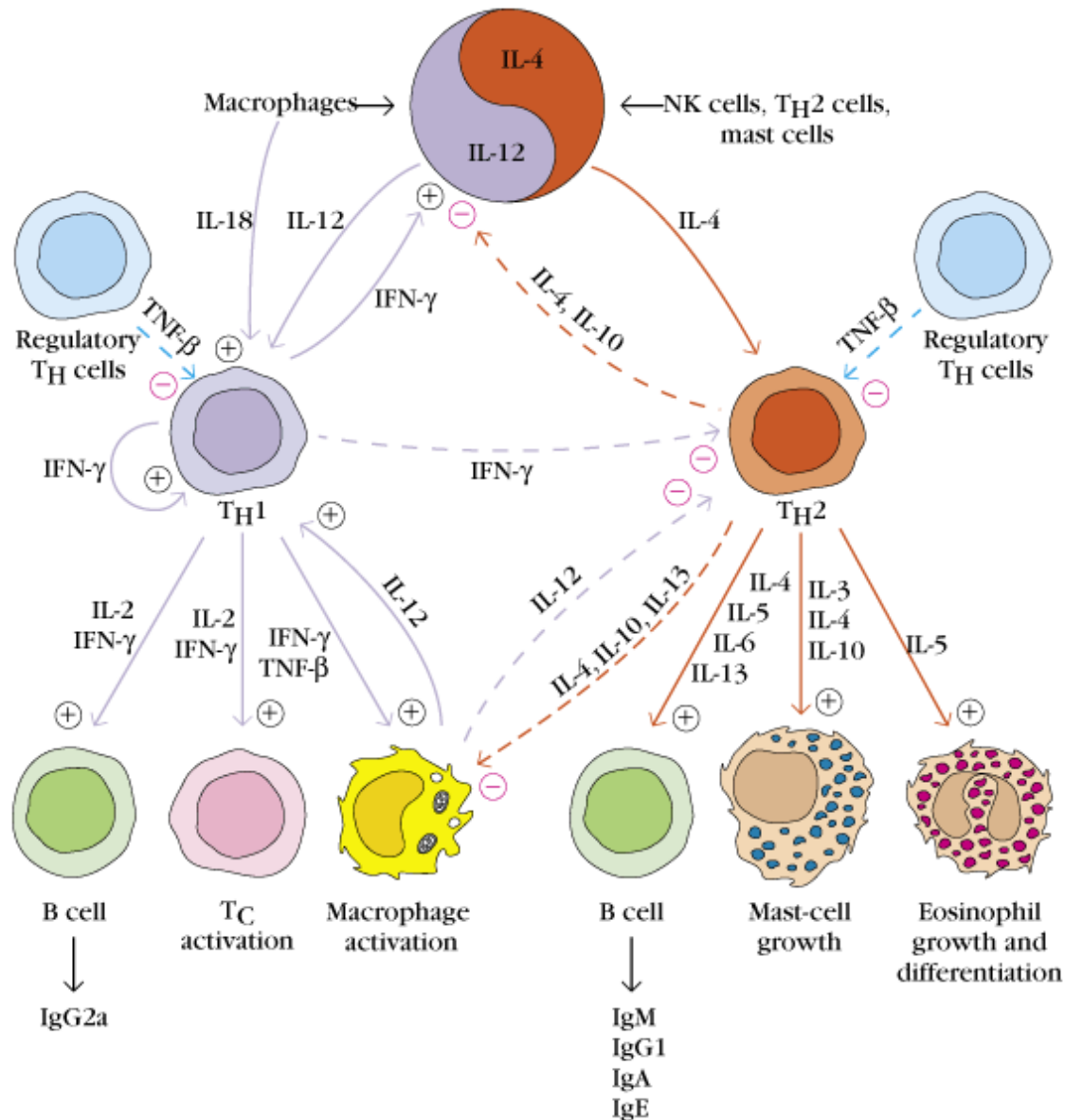
Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

# T-Zell-Suppression

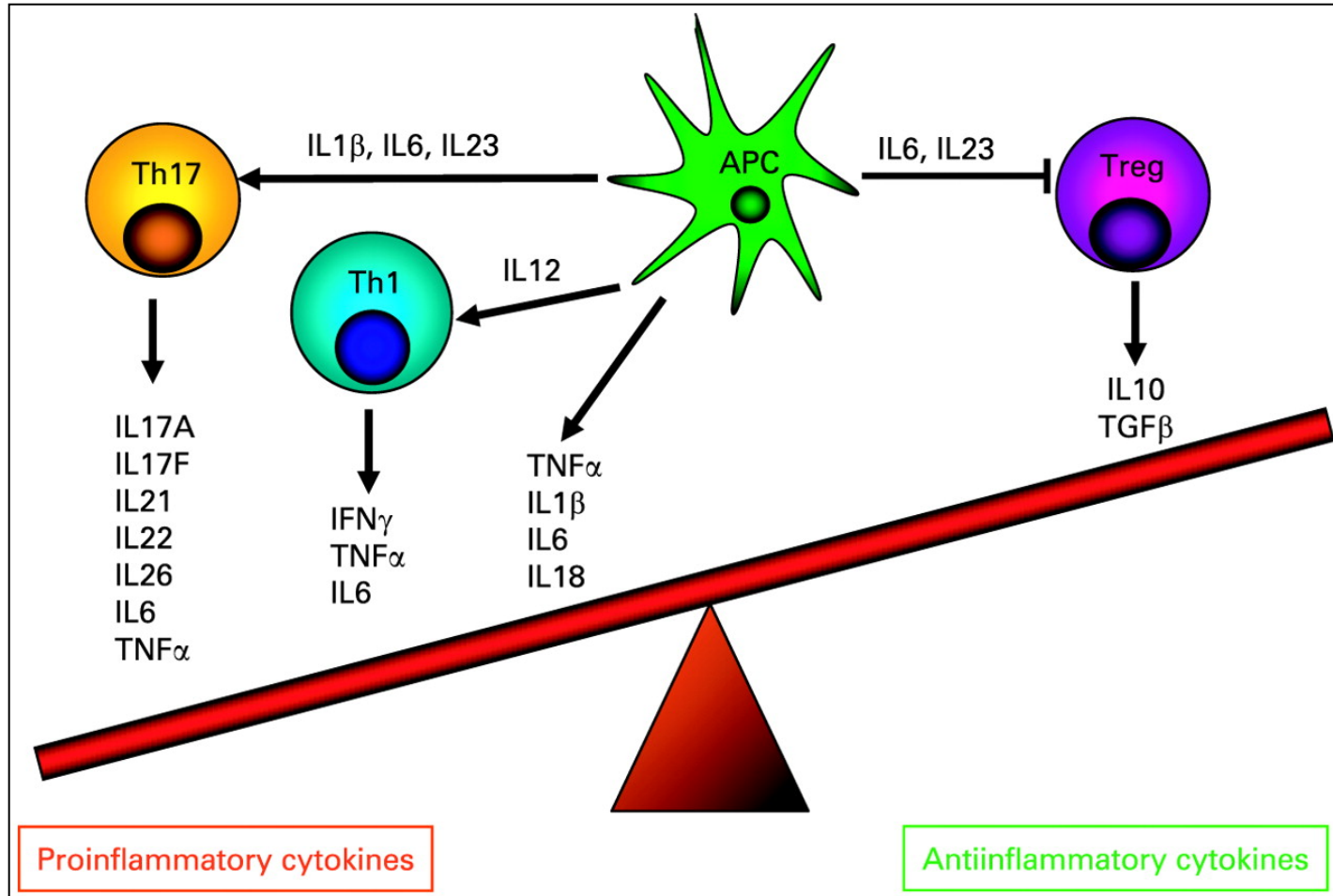
- **Verfehlte Kostimulation**
- **Blockierung durch CTLA-4 (CD152) exprimiert auf aktivierten T-Zellen**
- **T-Zellen können die Ig-Produktion unterdrücken - PD-1 an Tfh Zellen**
- **Zytokinen, Prostaglandinen, zyklisches AMP, etc)**
- **Th1- und Th2-Querregulierung**
- **CD4/CD25+ regulatorische T-Zellen**

# 1. Antigen als Hauptregulator



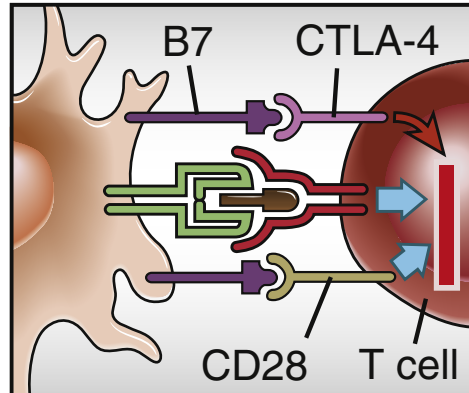


# Immunologische Balance



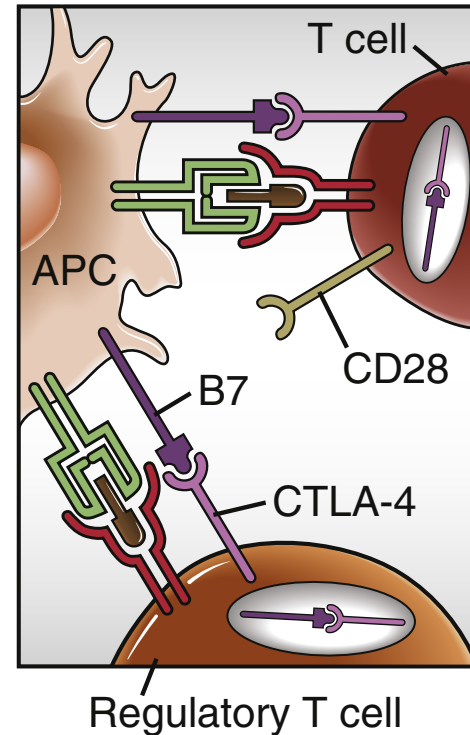
## 2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

### A Cell intrinsic inhibitory signaling



**Signal block  $\Rightarrow$   
inhibition of T cell  
activation**

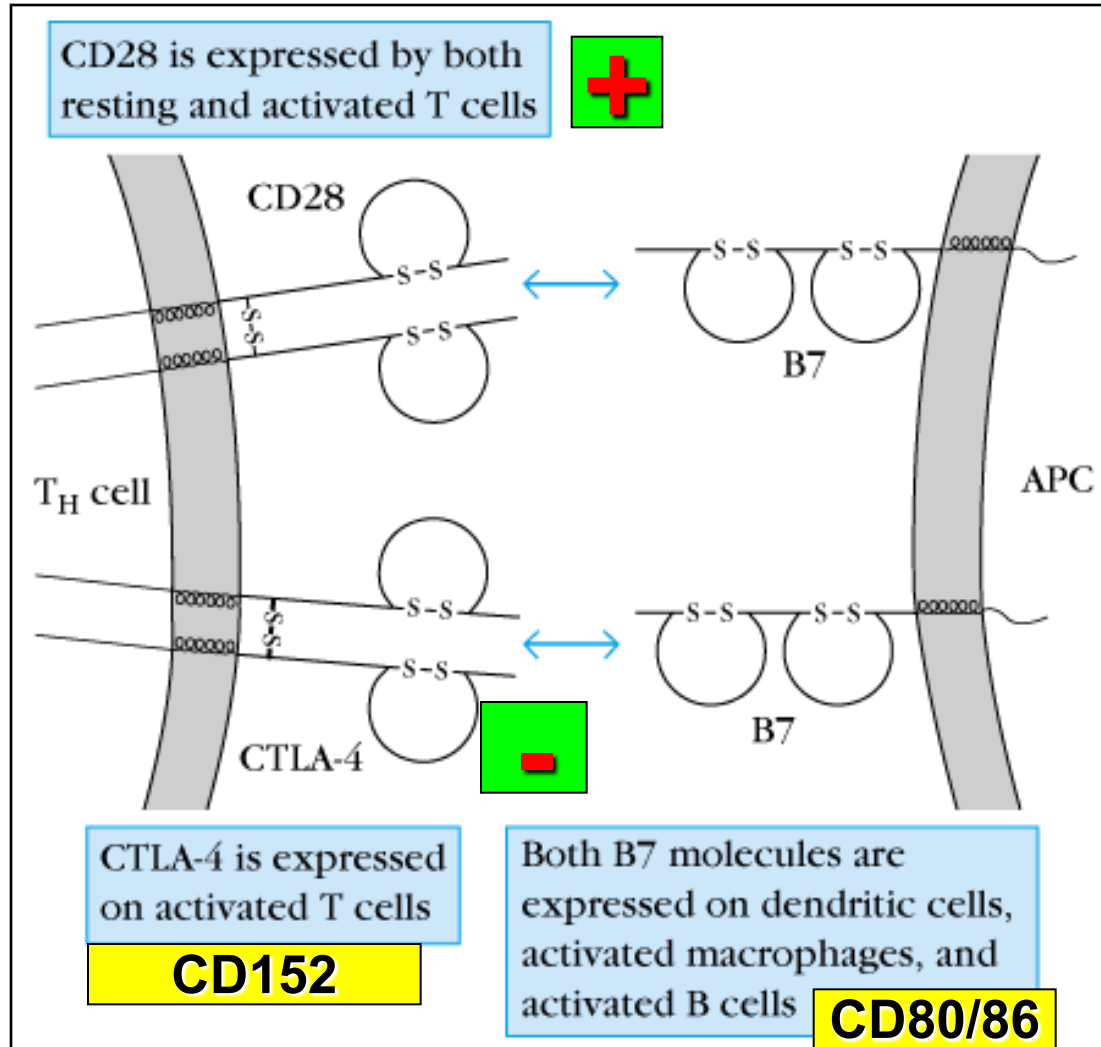
### B Blocking and removing B7 on APC



**Reduced B7  
costimulation  $\Rightarrow$   
inhibition of T cell  
activation**

Fig 15-6

# T-Zell-Hemmung wegen CTLA-4 (CD152)



# 3. Regulatorische T-Zellen

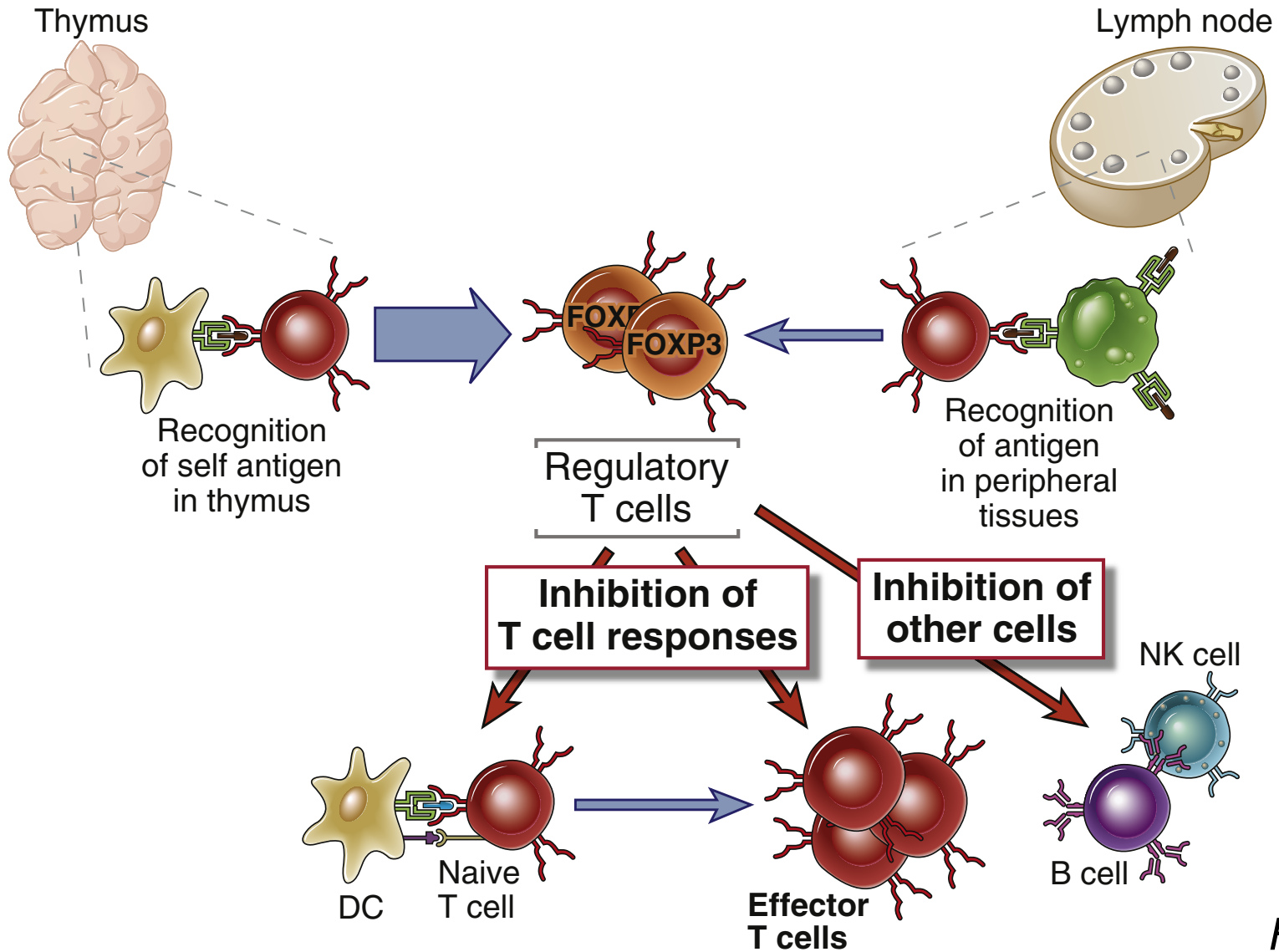
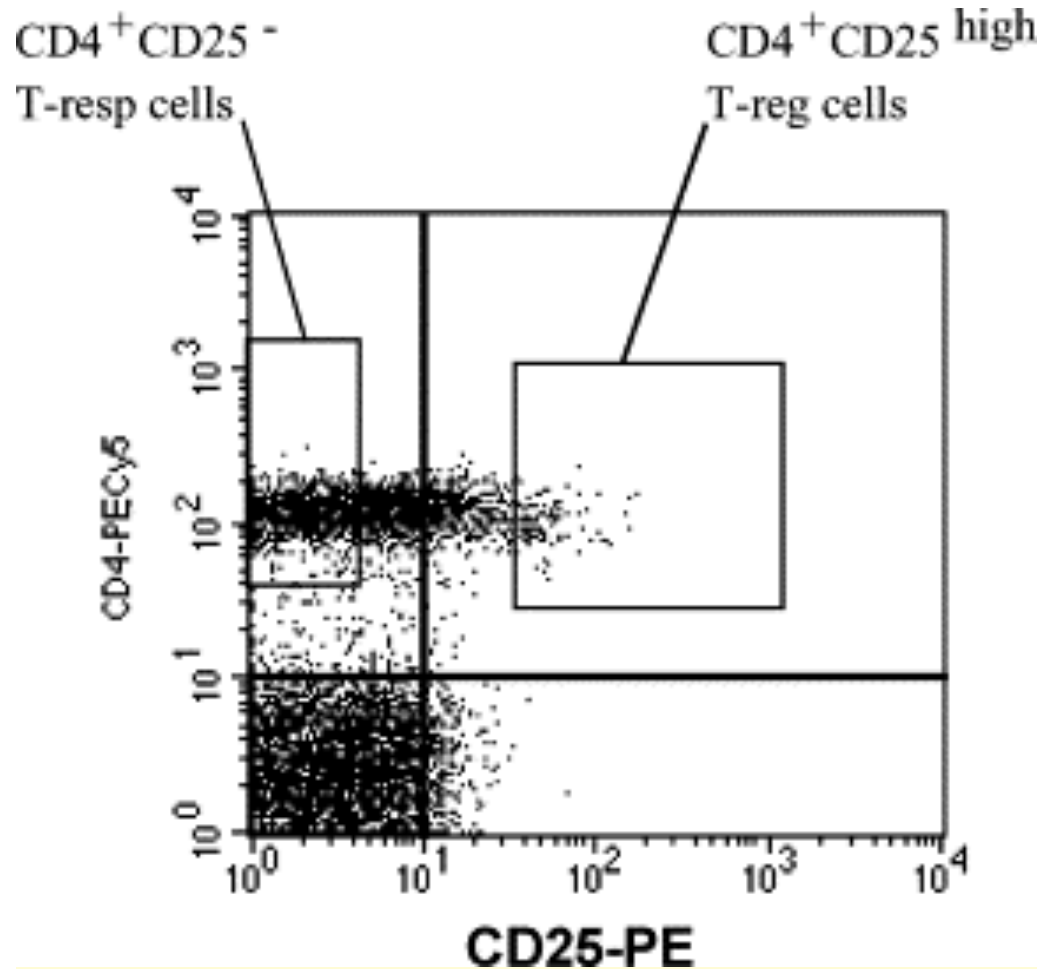


Fig 15-7

# 3. Regulatorische T-Zellen



# 3. Regulatorische T-Zellen

Phänotyp: CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>

*FoxP3 Mutation: IPEX Syndrom (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)*

Ursprung: Thymus (natürlich) oder Peripherie (induziert)

Suppressionsmechanismen:

Zytokinsekretion: IL-10, TGFβ

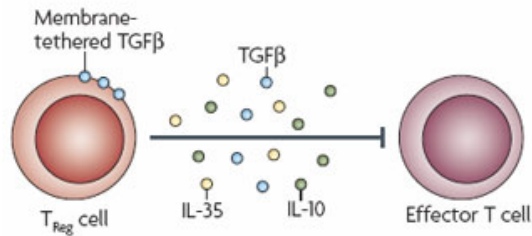
*IL-10<sup>-/-</sup> Mäuse: Colitis*

Block der Co-Stimulation durch CTLA-4

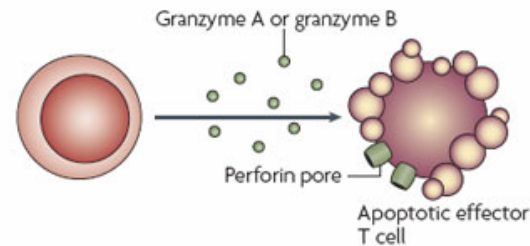
IL-2 “Verbrauch” durch IL-2Rα (CD25, hoch-affiner IL-2R)

# Treg suppression mechanisms

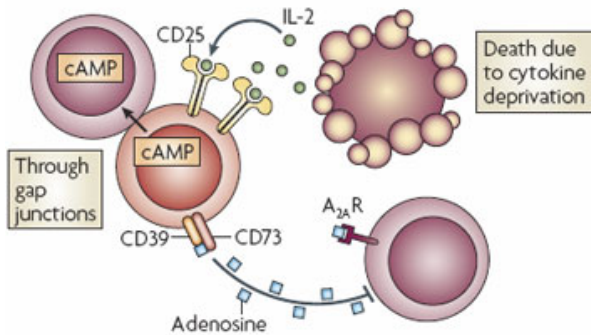
**a** Inhibitory cytokines



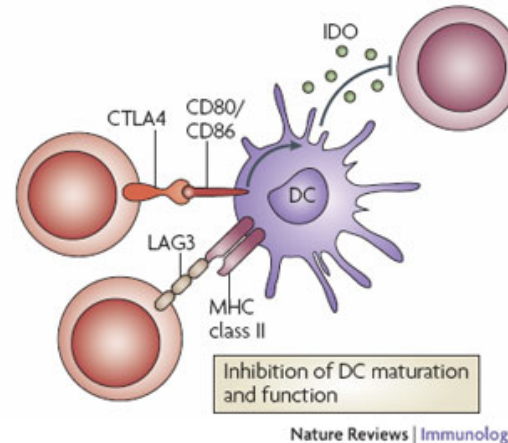
**b** Cytolysis



**c** Metabolic disruption



**d** Targeting dendritic cells



Nature Reviews | Immunology

**a.)** Inhibitory cytokines include IL-10, IL-35 and TGFβ.

**b.)** Cytolysis includes granzyme-A- and granzyme-B-dependent and perforin-dependent killing

**c.)** Metabolic disruption includes high-affinity CD25 (IL-2 receptor)-dependent cytokine-deprivation-mediated apoptosis, cAMP-mediated inhibition, and CD39- and/or CD73-generated adenosine receptor 2A-mediated immunosuppression.

**d.)** Targeting dendritic cells (DCs) includes mechanisms that modulate DC maturation and/or function such as lymphocyte-activation gene 3 (LAG3; also known as CD223)–MHC-class-II-mediated suppression of DC maturation, and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA4)–CD80/CD86-mediated induction of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), which is an immunosuppressive molecule made by DCs.

# 4. Suppression durch Antikörperfeedback

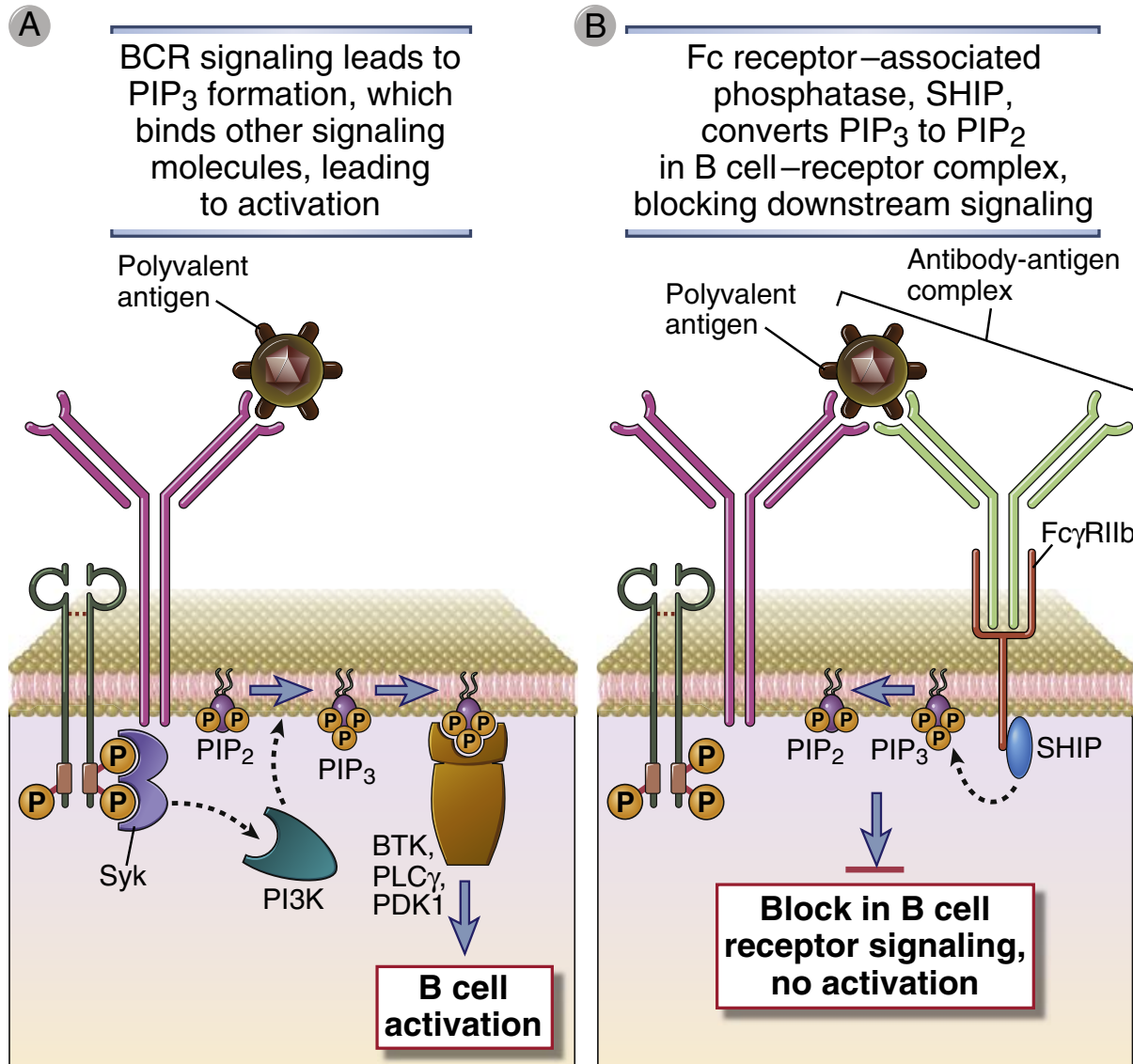


Fig 12-21



# 4. Suppression durch Antikörperfeedback

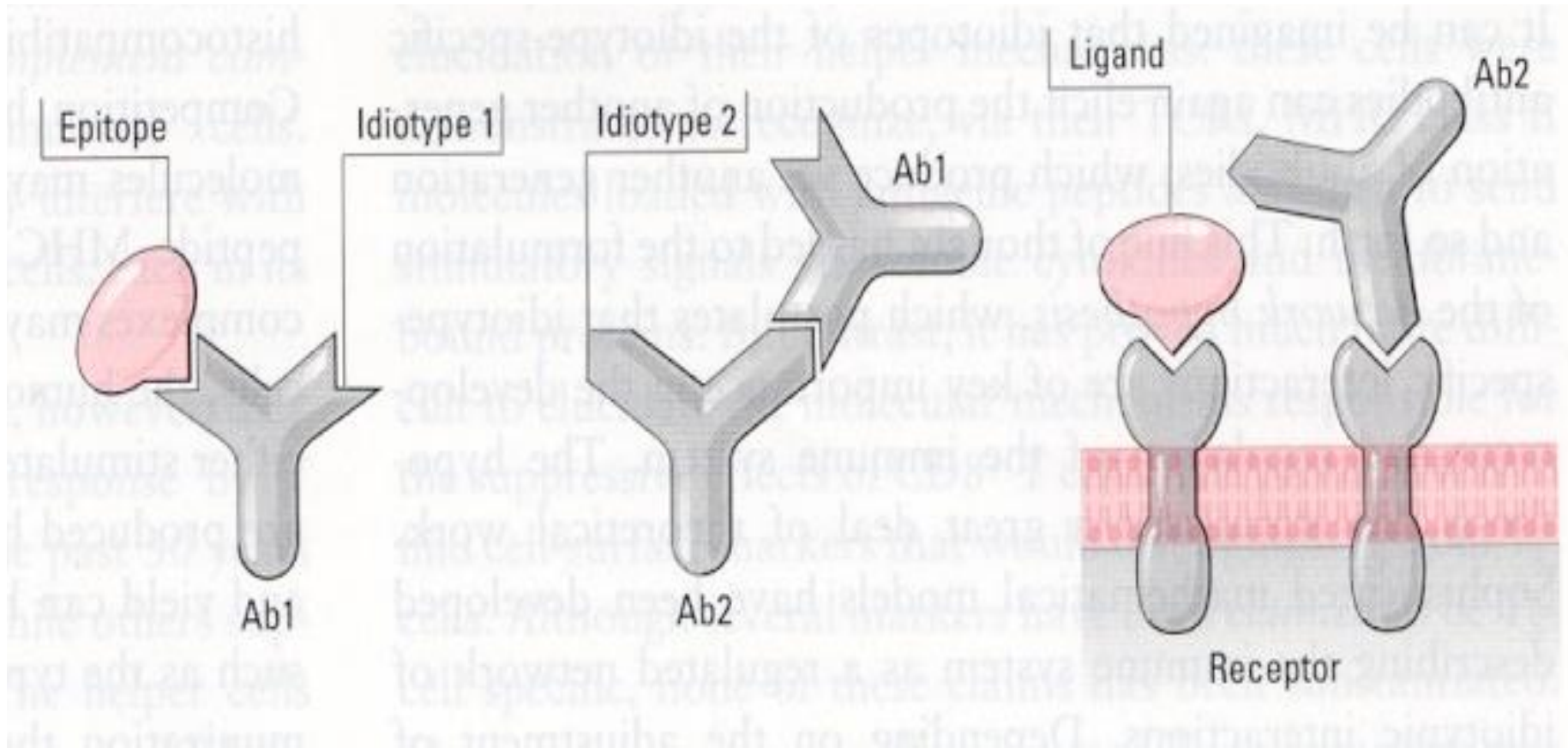
Der hohe Antikörperspiegel blockt weiter B-Zell Aktivierung

IgG + Antigen Immunkomplex inhibiert B-Zell function durch binding zu FcγRIIb

*(IgM + Antigen Immunkomplex fördert weitere B-Zell Aktivierung!)*

# 5. Anti-idiotyp Antikörper

Netzwerk Hypothese (Niels Jerne): Suppression durch Antikörper



# 5. Anti-idiotyp Antikörper

## **Funktion:**

Suppression von B- und T-Zellen

Bildung des funktionellen Gedächtnis

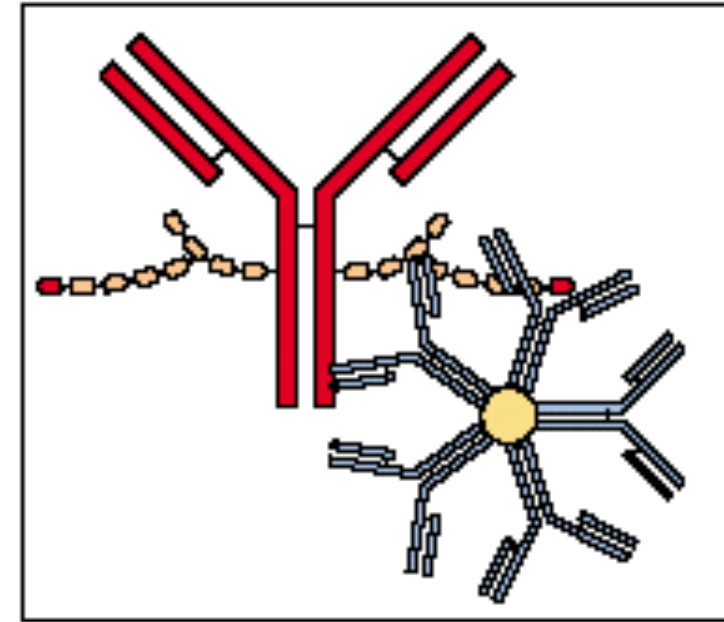
Biologisches mimicry

(insulin – anti-insulin – anti-anti-insulin)

# 6. Rheumafaktor (RF)



Latex-Agglutination



IgM-Rheumafaktor

RF: Antikörper (v.a. IgM, aber auch IgG, IgA, IgE) gegen IgG (Fc-Fragment, alteriert, z.B. fehlende Galactose )

# Rheumafaktor-Diagnostik

- RF können allen Immunglobulinklassen angehören
- diagnostisch wertvoll:

1. RF-IgM

2. RF-IgA

3. RF-IgG



RF-IgM



RF-IgA



RF-IgG

- heute meist mittels quantitativen Methoden, z.B.
  1. Enzymimmunoassays (ELISA)
  2. Turbidimetrie