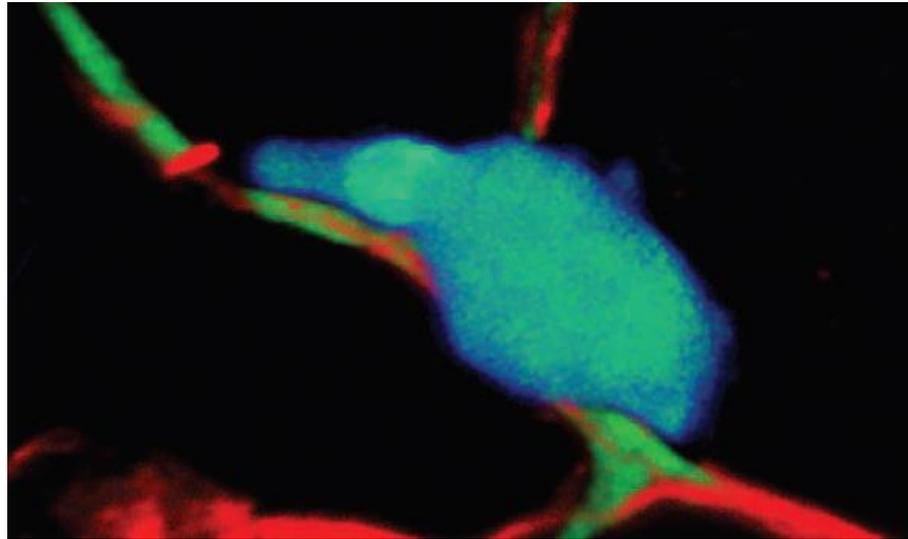


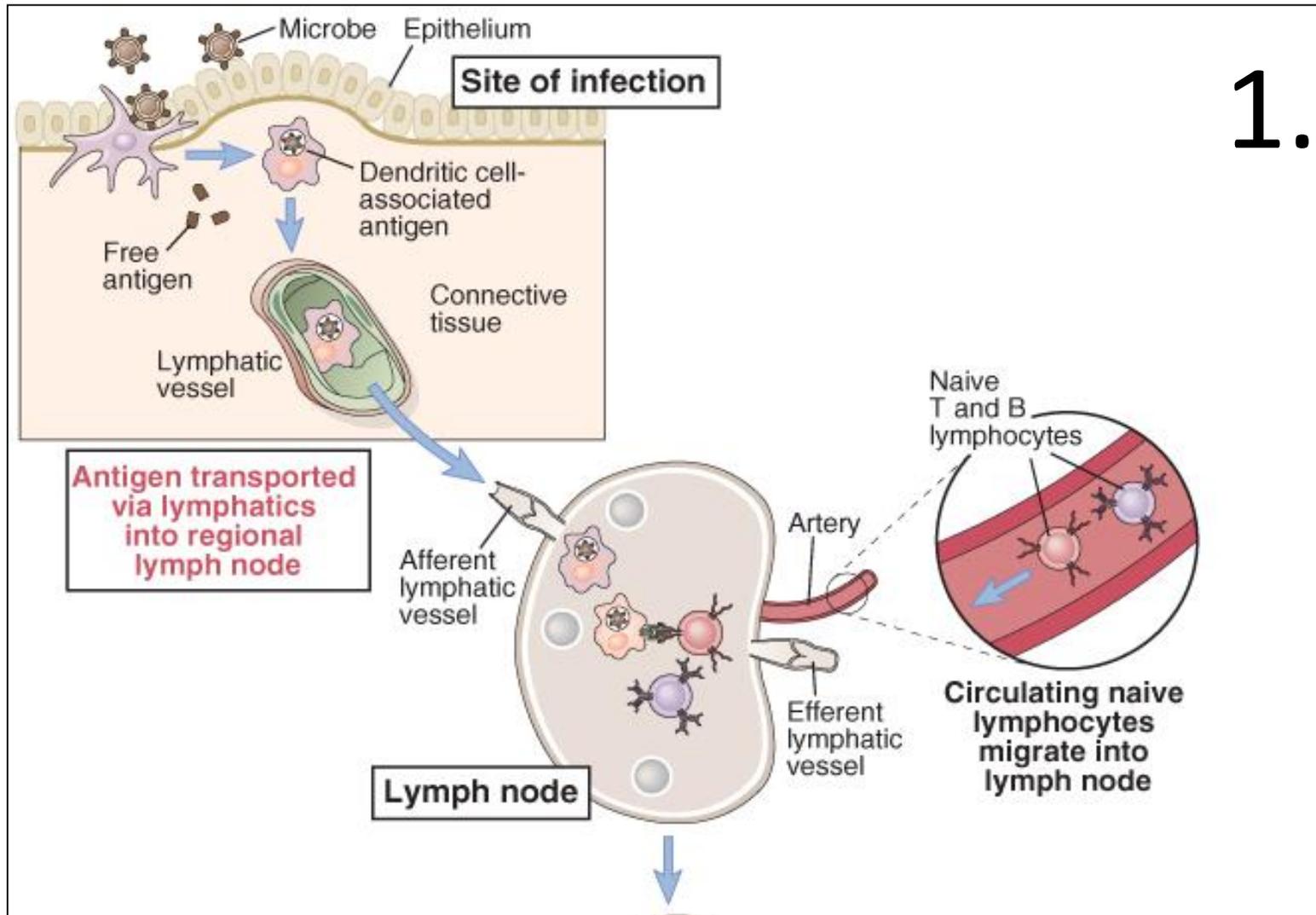
# Grundlagen der Immunologie



Zellkommunikation des Immunsystems:  
Ko-Rezeptoren, Adhäsionmoleküle, Ko-  
stimulatorische Moleküle

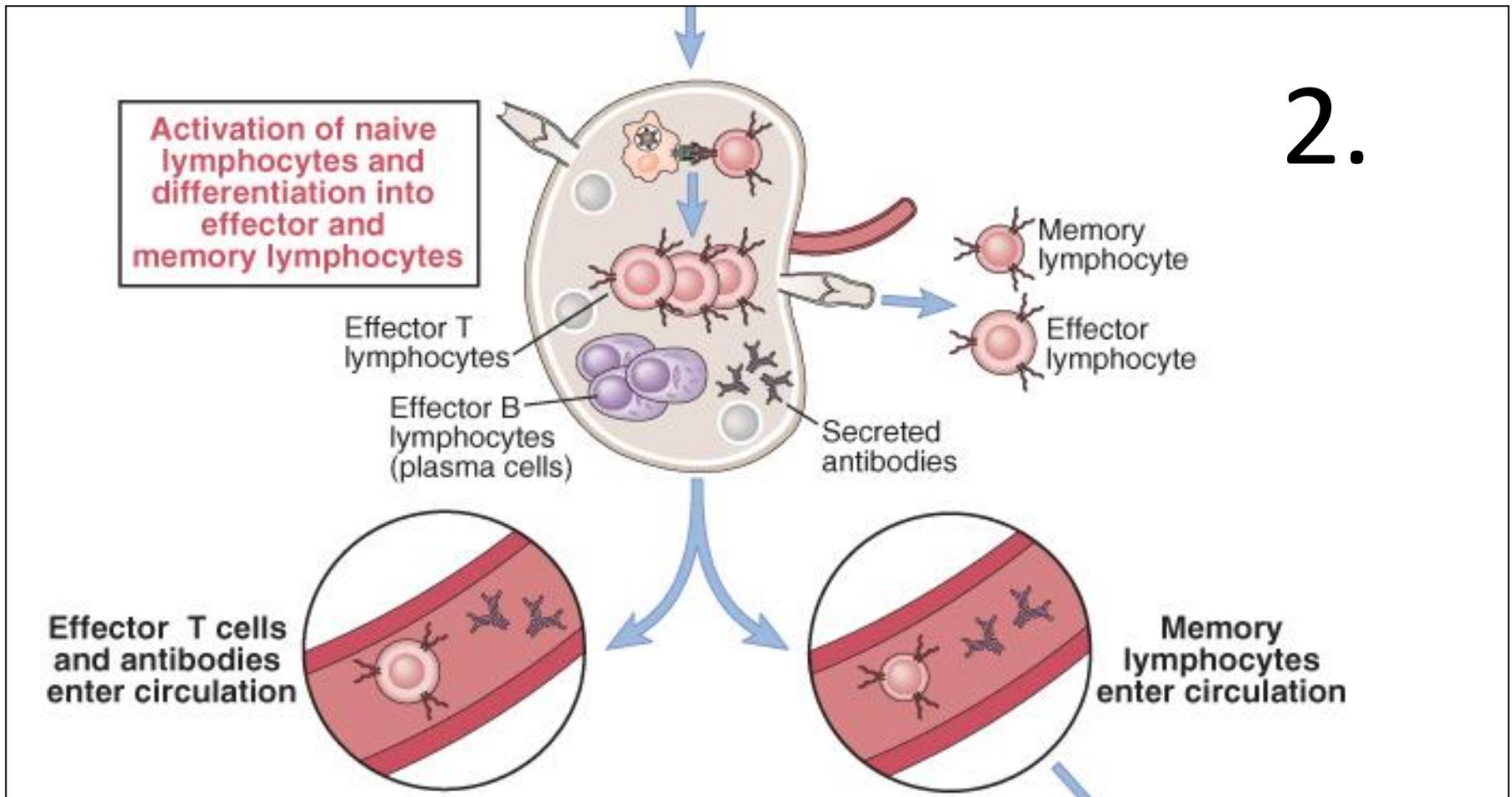
# Hauptschritte der Immunantwort

1.

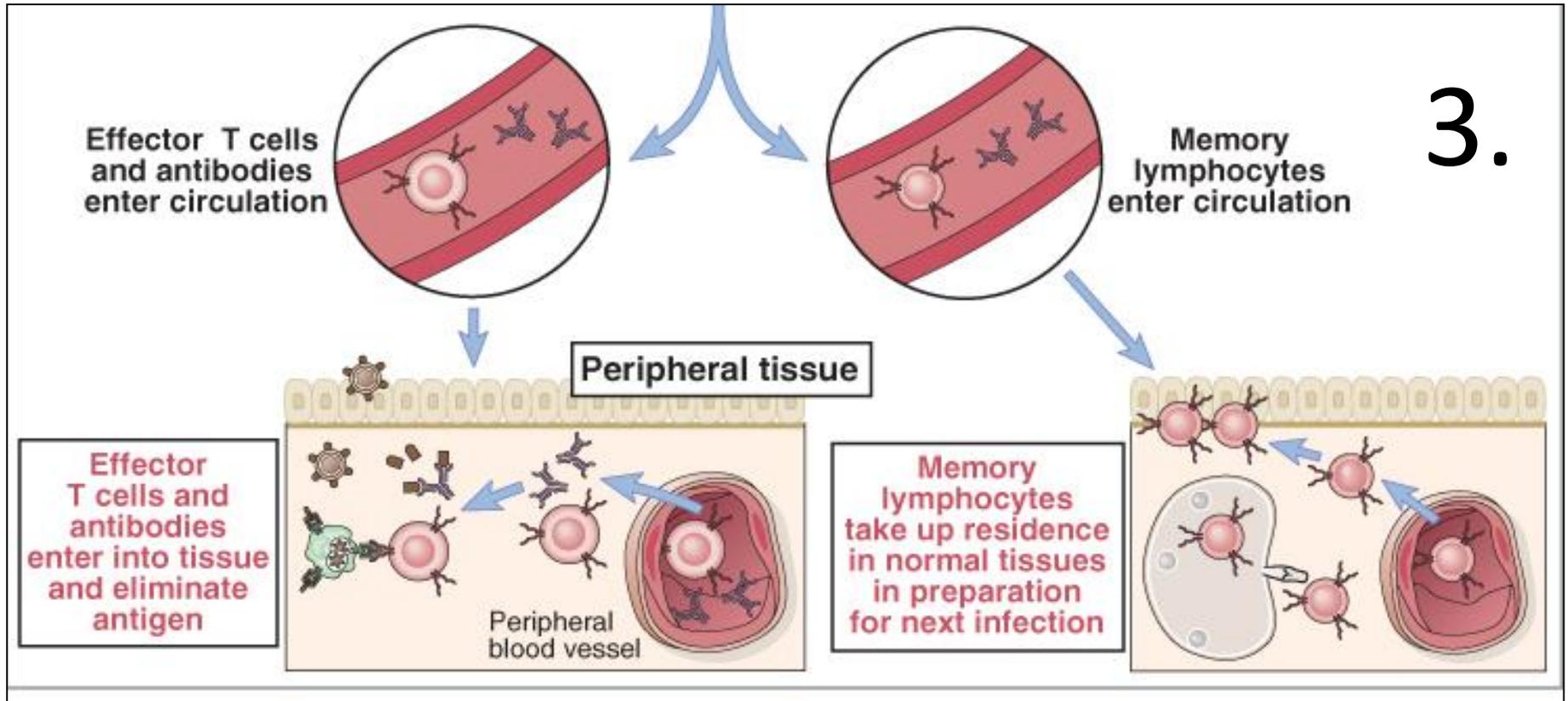


# Hauptschritte der Immunantwort

2.



# Hauptschritte der Immunantwort



# Mediatoren von Zell-Zell Interaktion „cross-talk“:

1. Lösliche Mediatoren: **Zytokine, Chemokine**
2. Zelloberfläche Moleküle: **Adhäsionmoleküle**

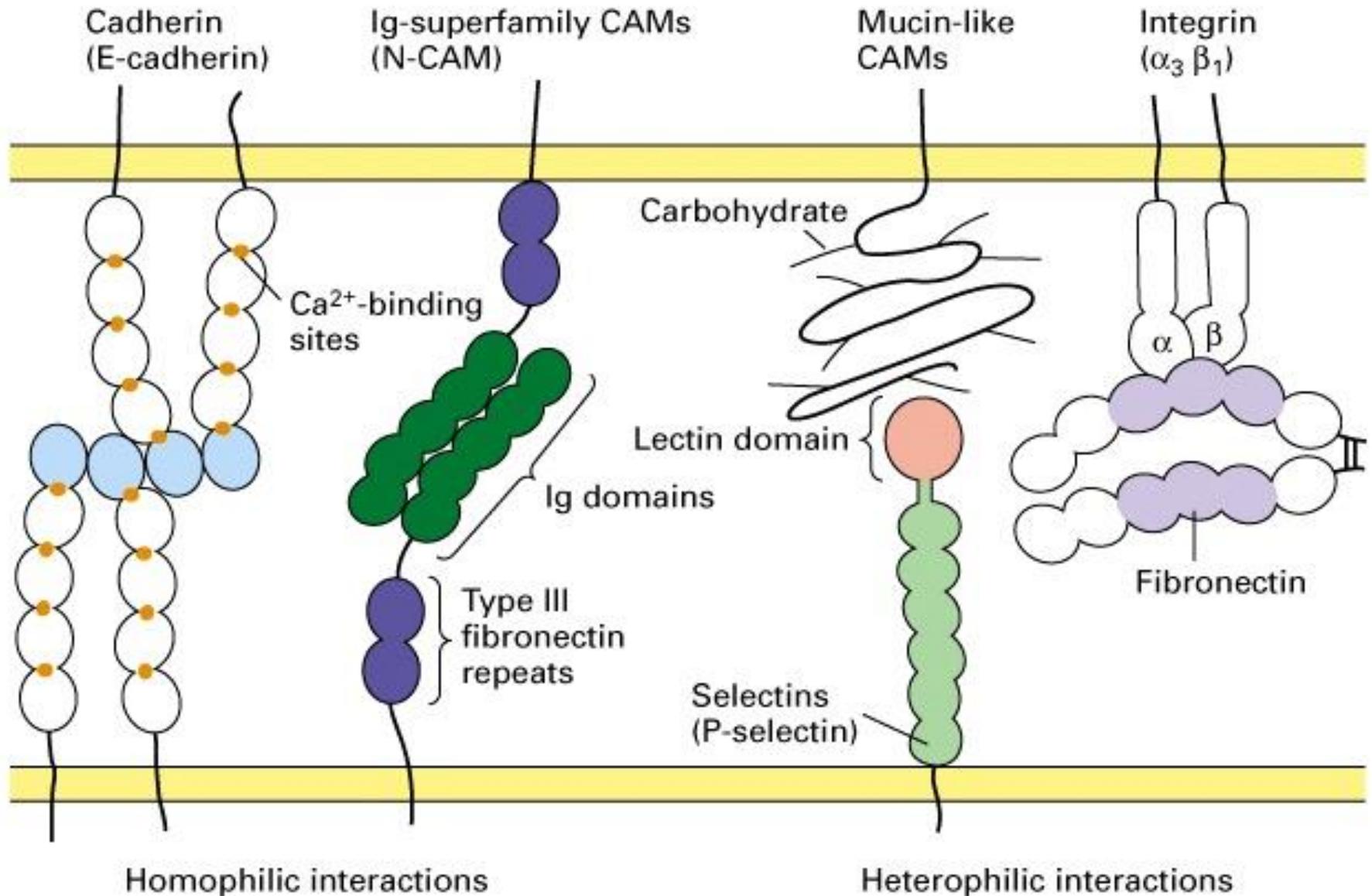
Wo?

- **Haematopoese: Stromazelle– Differenzierende Leukozyten**
- **Rezirkulation von Lymphozyten: Endothel – Leukozyt**
- **Immunantwort: T-Zell- APC (B-Zellen), Zytotoxizität**

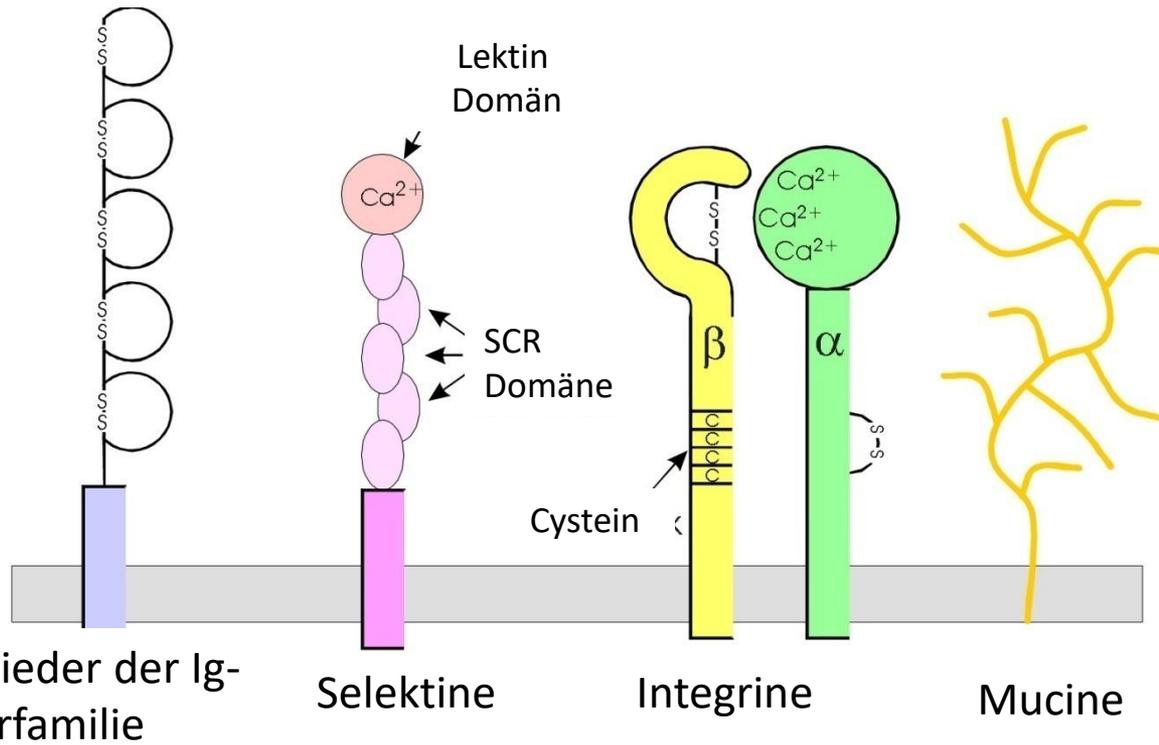
# Allgemeine Eigenschaften von akzessorischen Molekülen

- Verantwortlich für die direkte Kontakt von Immunzellen
- Die Bindung ist nicht antigenspezifisch
- Niedrige Affinitäten, Reversible Bindung zwischen zwei Oberflächemoleküle
- Fördern die Affinität von antigenspezifischen Bindungen
- *Ko-Rezeptoren*: → Signaltransduktionsweg
- *Ko-stimulatorische* Moleküle: helfen bei der Zellaktivierung
- Nicht-polimorphische, invariante Moleküle

# Zelladhäsionsmoleküle



# Die Familien der Adhäsionsmoleküle



„weitere“  
akzessorische  
Moleküle

**CD2**

**CD4**

**CD8**

**B7**

**CD28**

**CTLA 4**

**ICAM**

**L-Selektine**

**E-Selektine**

**P-Selektine**

**VLA**

**LFA**

**Mac1**

**„Vaskuläre  
Adressine“ =  
Gefäßadressine**

CD45

CD44

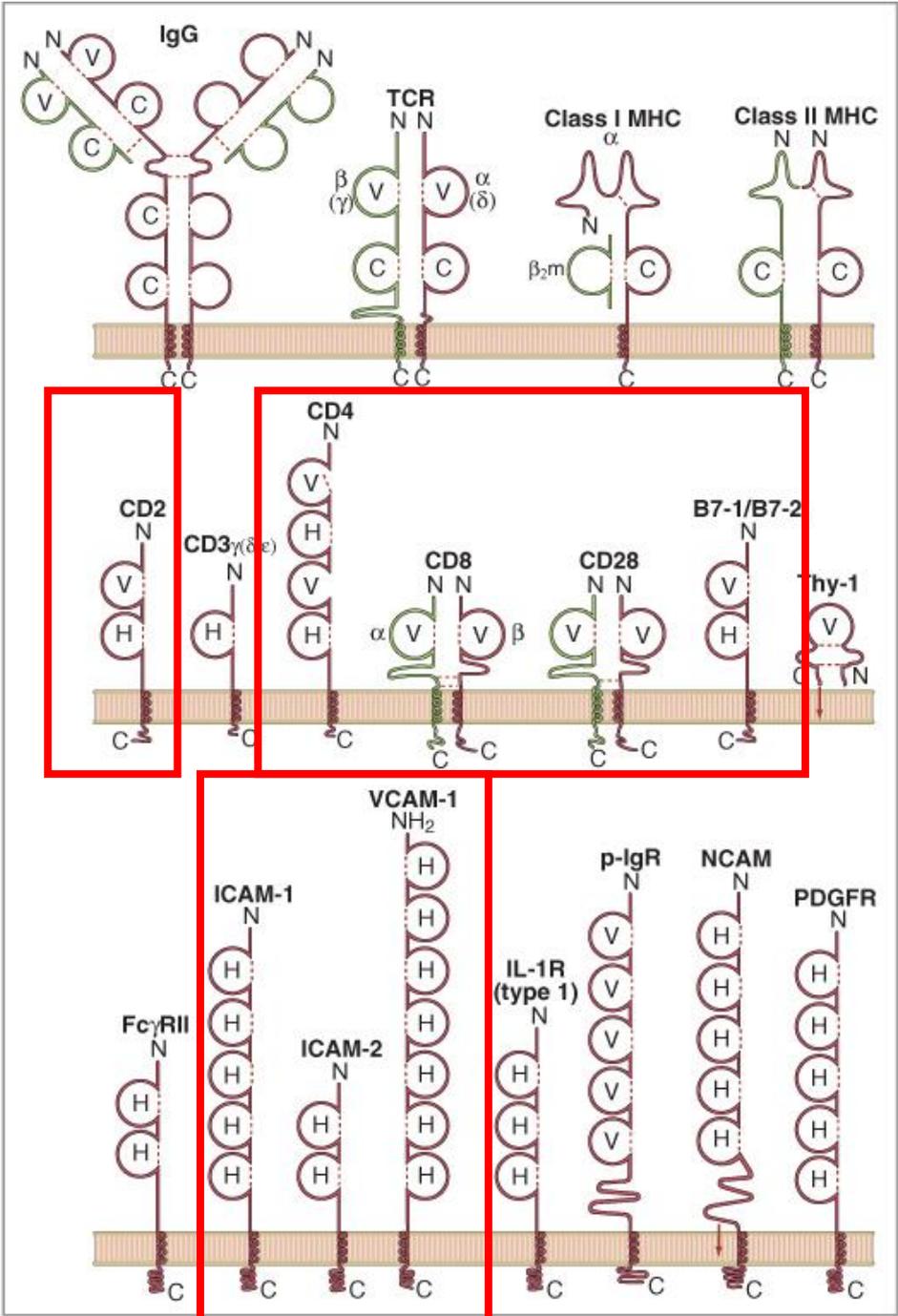
CD40, CD40L

CD19/CD21/CD81

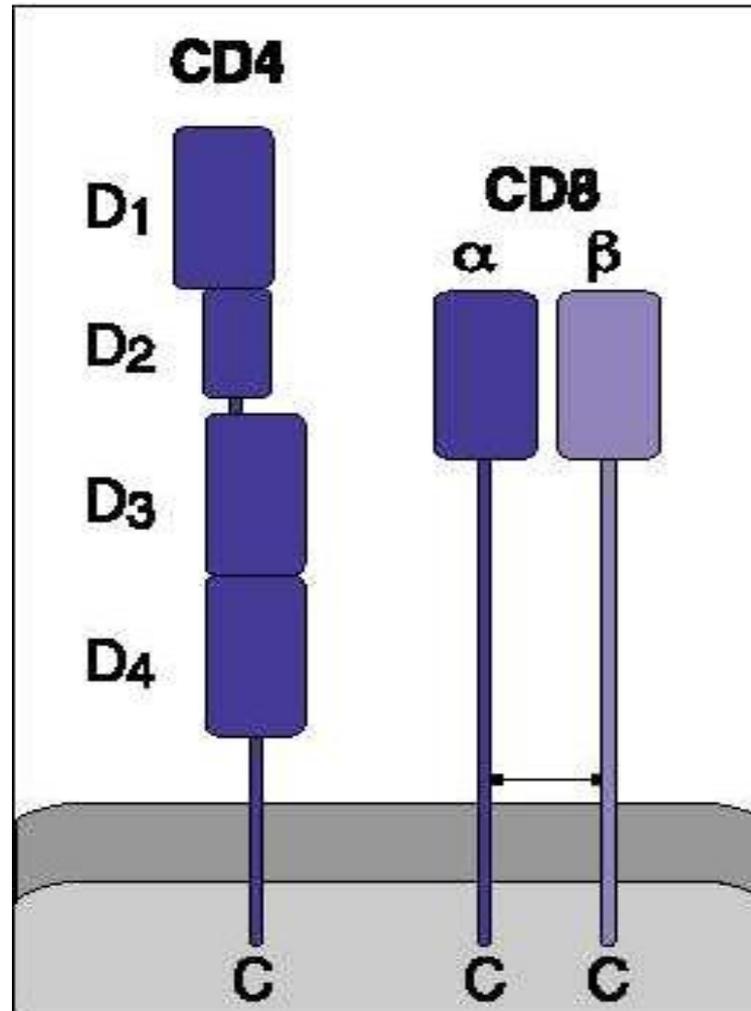
CD22

# Mitglieder der Immunglobulin-superfamilie

(„Domän“)



# Akzessorische Moleküle von T Zellen



# CD4 und CD8:

extrazelluläre Domäne: Bindung an konstanten Domänen von MHC  
 intrazelluläre Domäne: signaltransduzierende Einheiten

## Differenzierungs Markeren:

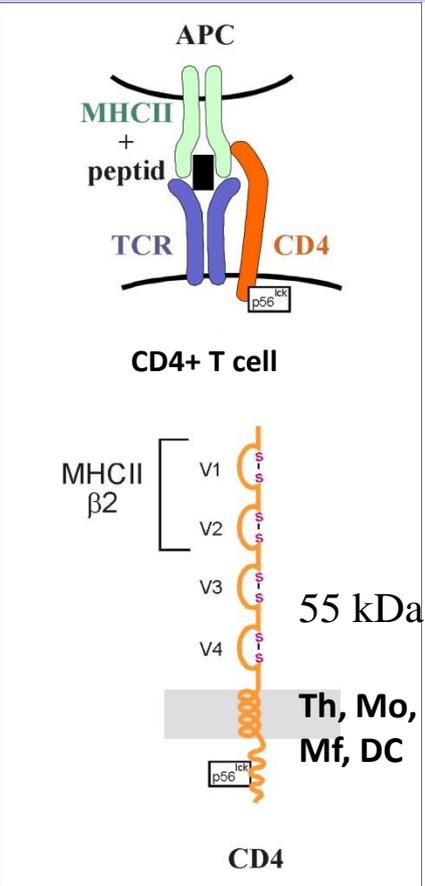
Verschiedene Stadien der  
 T-Zell Reifung

CD4 und CD8  
 „doppelt-positive“  
 im Thymus

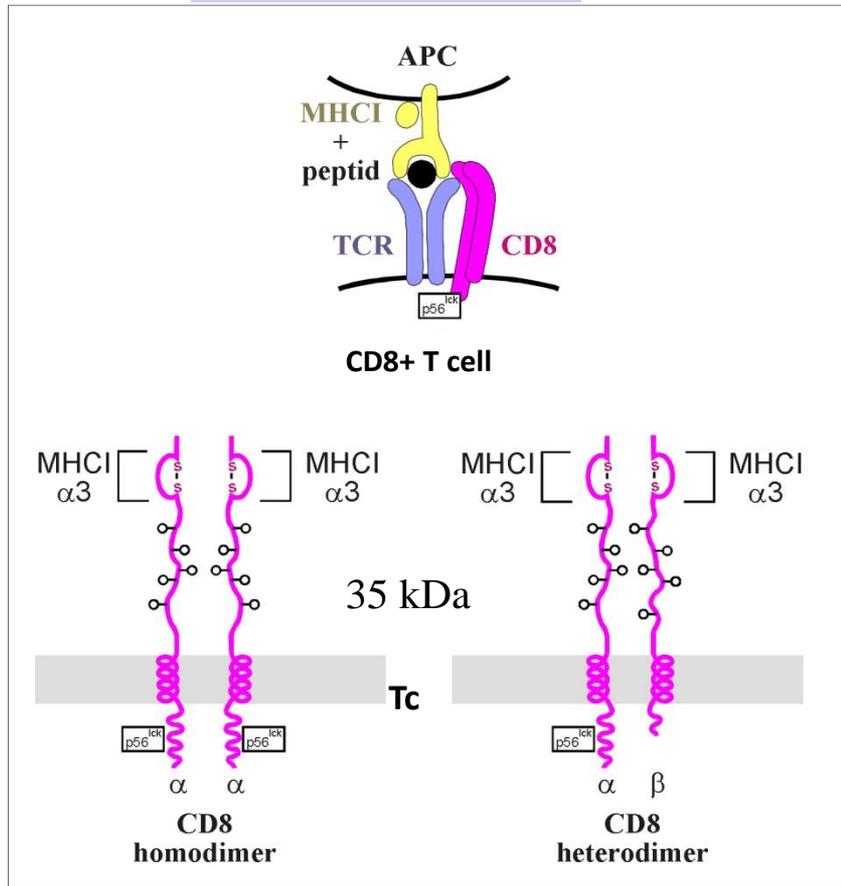
Im Peripherie: „einfach  
 positive“  
 Helfer T : CD4  
 Zytotoxische T: CD8

CD4 - HIV-Receptor

## CD4 - MHCII



## CD8 - MHCI



# B7 (CD80, CD86), CD28 und CTLA-4 Moleküle

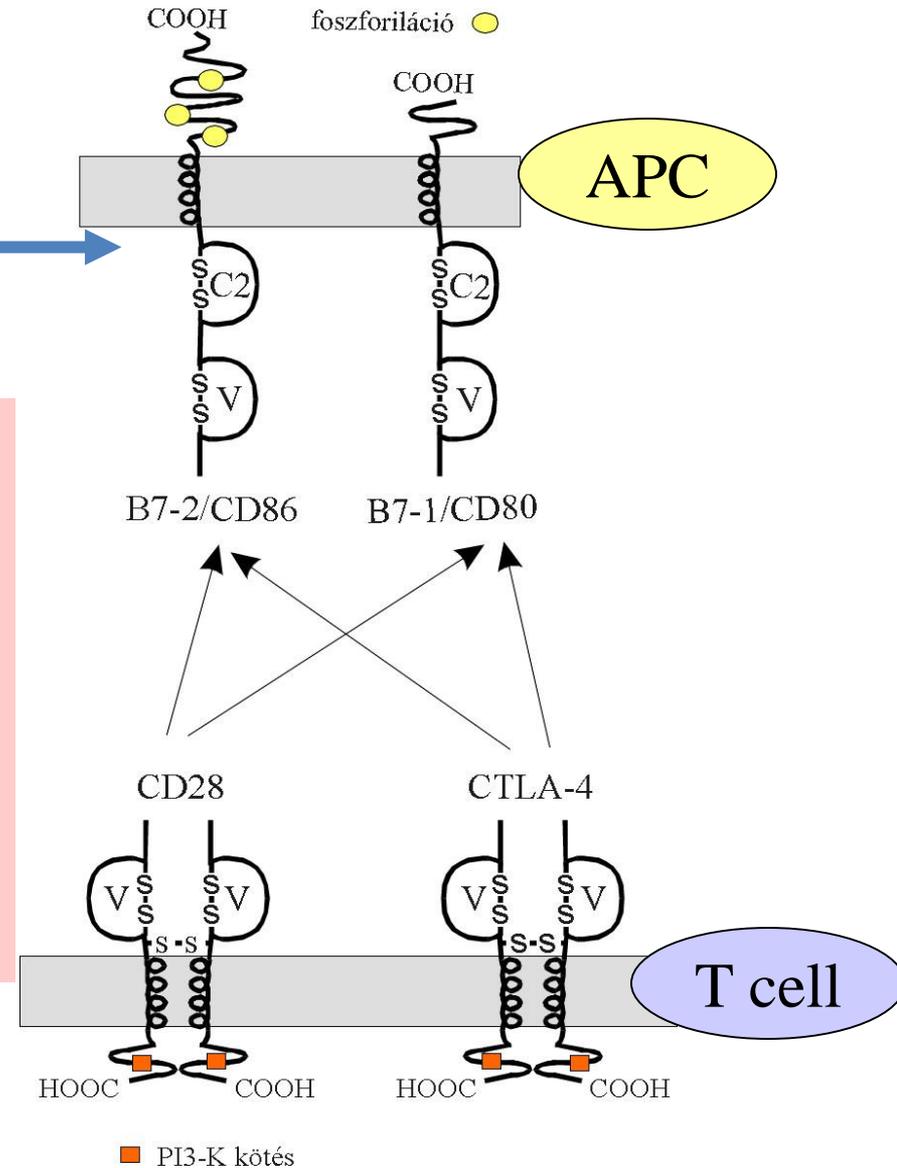
CD28 und CTLA-4 von T -Zellen bauen Bindung mit **B7-1** (CD80), **B7-2** (CD86) Moleküle an der Oberfläche von APC.

**CD28:** - Ko-stimulierende Moleküle in T-Zell Aktivierung

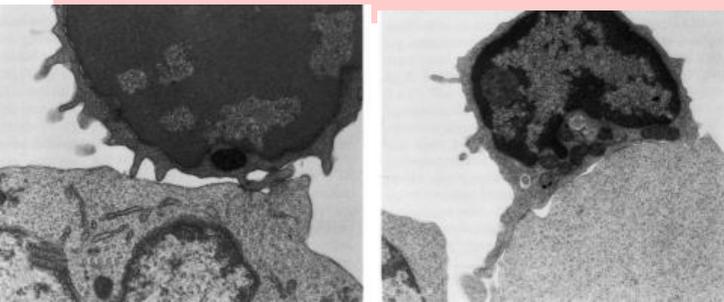
- Erhöht IL-2 und IL-2R Expression,
- Induziert T-Zell Vermehrung

**CTLA-4 (CD152):** - exprimiert in der späten Phase der T-Zell Aktivation

- hemmende Funktion



**CTLA:** Cytolytic T lymphocyte associated Antigen

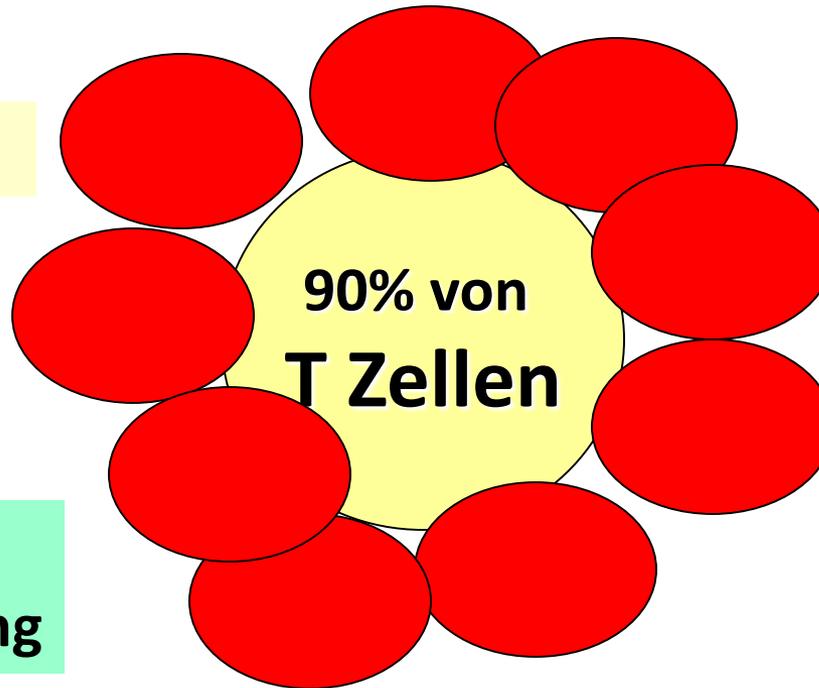


# Mitglieder der Ig Superfamilie

**CD2**

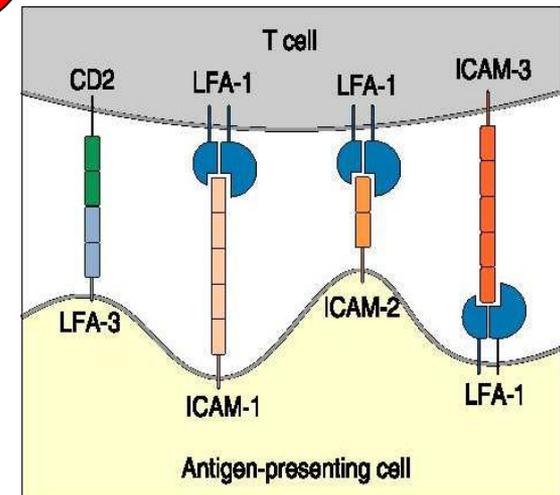
„sheep red-blood cell receptor“

„T-Zell Rosette“



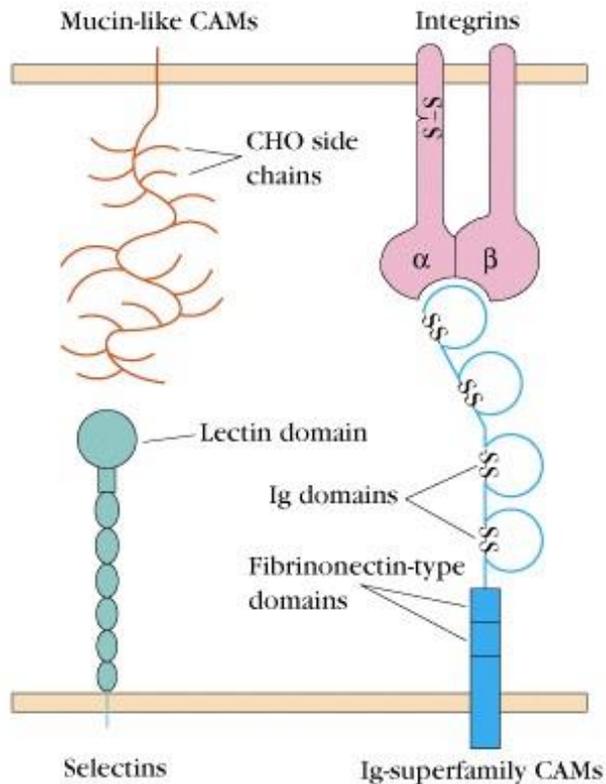
Adhäsion  
Zellaktivierung

**Bindung an CD58  
(LFA3)**



# Adhäsionsmolekülpaare bilden Rezeptor - Ligand -Verbindungen

(a) General structure of CAM families



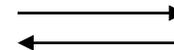
(b) Selected CAMs belonging to each family

## Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1  
CD34  
PSGL-1  
MAdCAM-1

## Selectins:

L-selectin  
P-selectin  
E-selectin

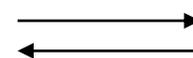


## Ig-superfamily CAMs:

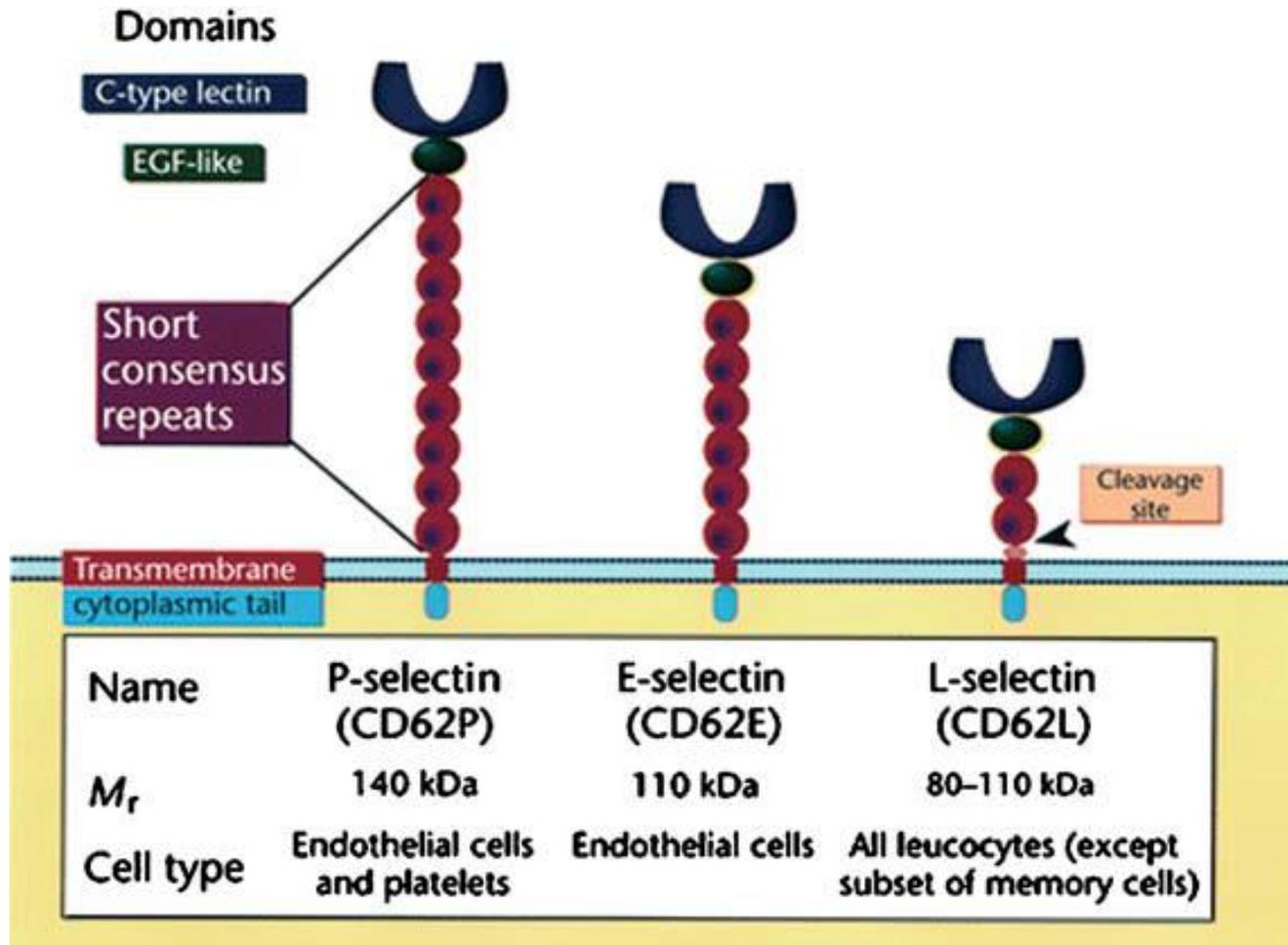
ICAM-1, -2, -3  
VCAM-1  
LFA-2 (CD2)  
LFA-3 (CD58)  
MAdCAM-1

## Integrins:

$\alpha 4\beta 1$  (VLA-4, LPAM-2)  
 $\alpha 4\beta 7$  (LPAM-1)  
 $\alpha 6\beta 1$  (VLA-6)  
 $\alpha L\beta 2$  (LFA-1)  
 $\alpha M\beta 2$  (Mac-1)  
 $\alpha X\beta 2$  (CR4, p150/95)



# Selektine

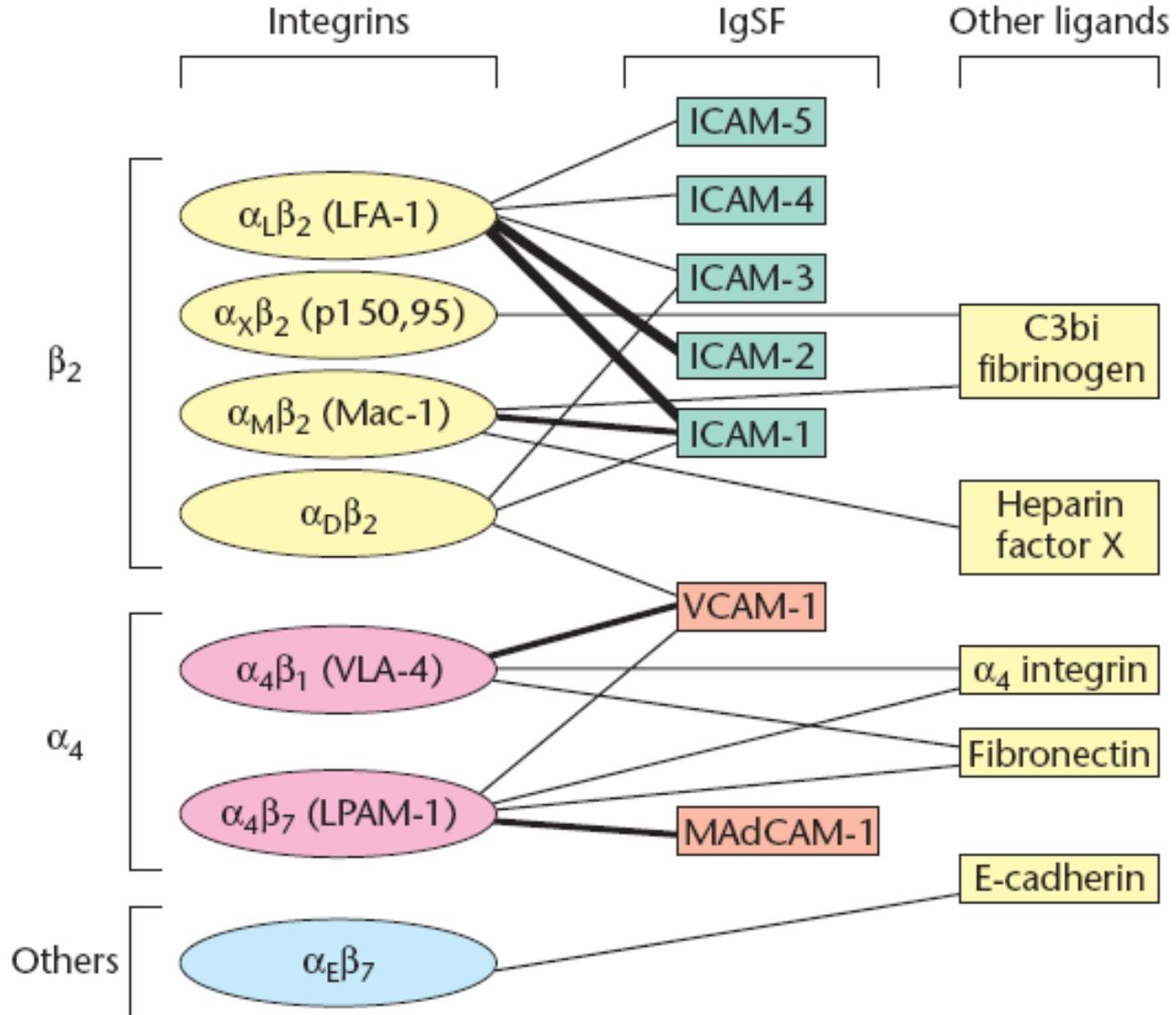


**L-Selektine:** Myeloid Zellen, naive und gedächtnis T- Lymphozyten

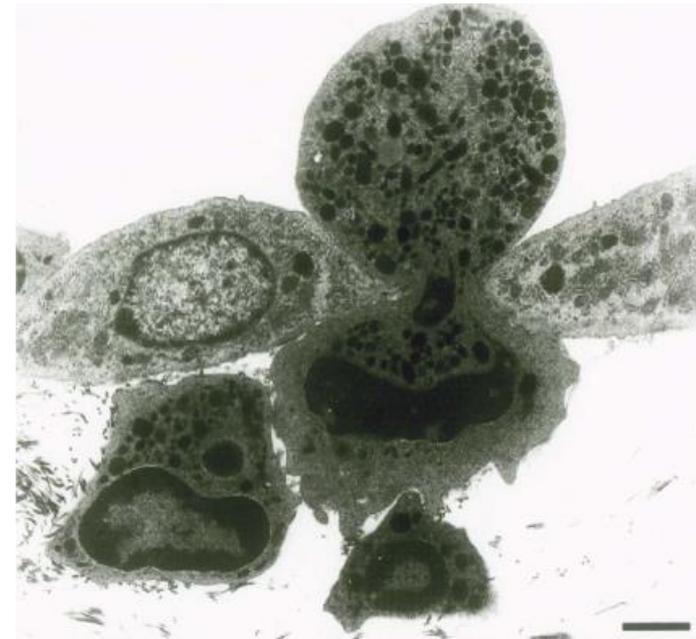
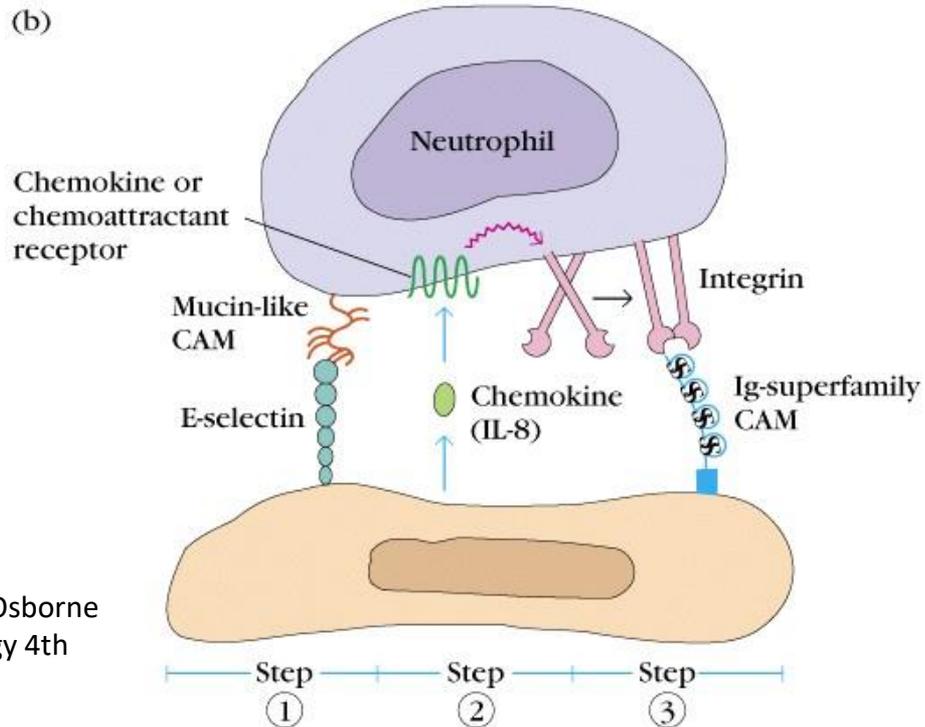
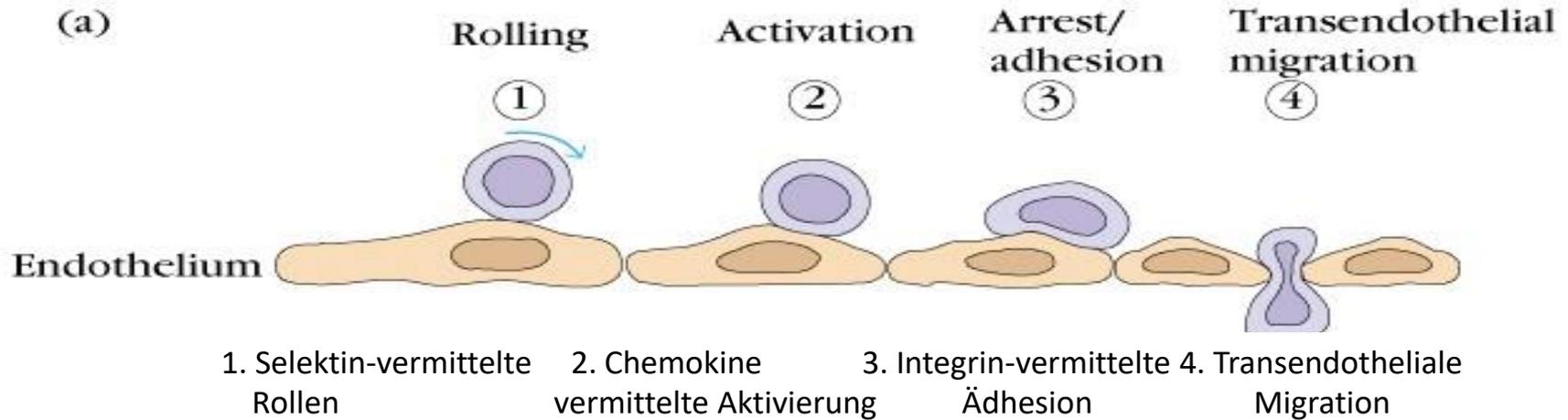
**E-Selektine:** Hautgefäße, entzündete Gefäße

**P-Selektine:** Endothelien, Thrombozyten

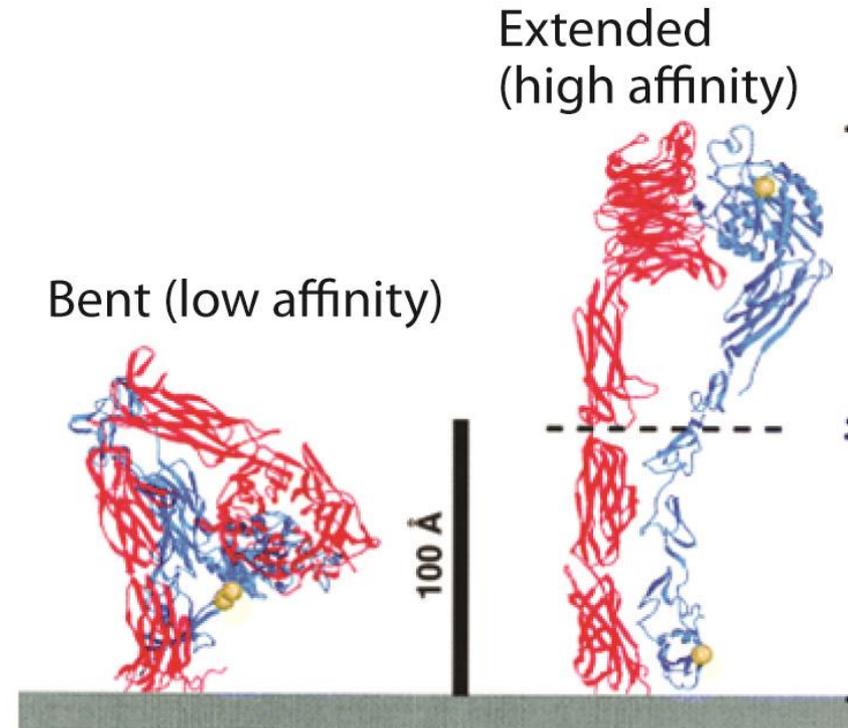
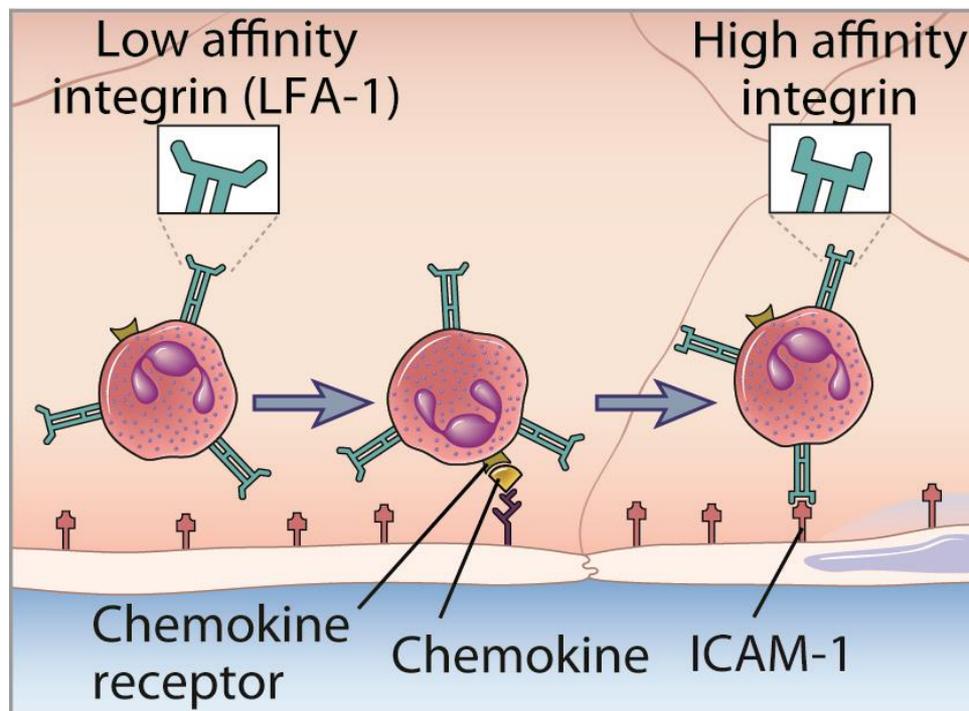
# Integrine



# Die Neutrophile wandern durch das entzündliche (aktivierte) Endothelium



# Chemokine verursachen die Konformationswechseln von Integrine

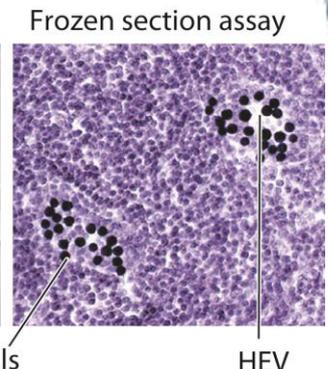
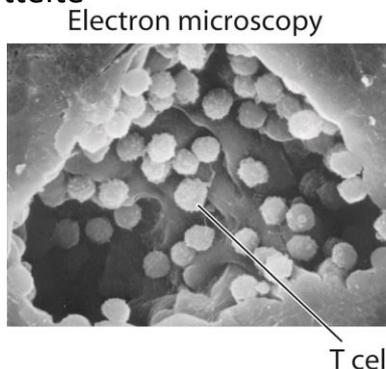
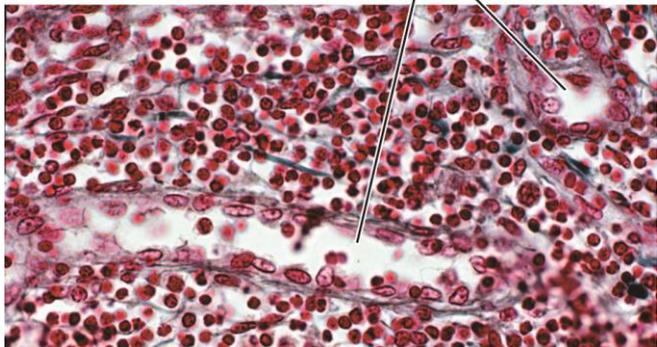
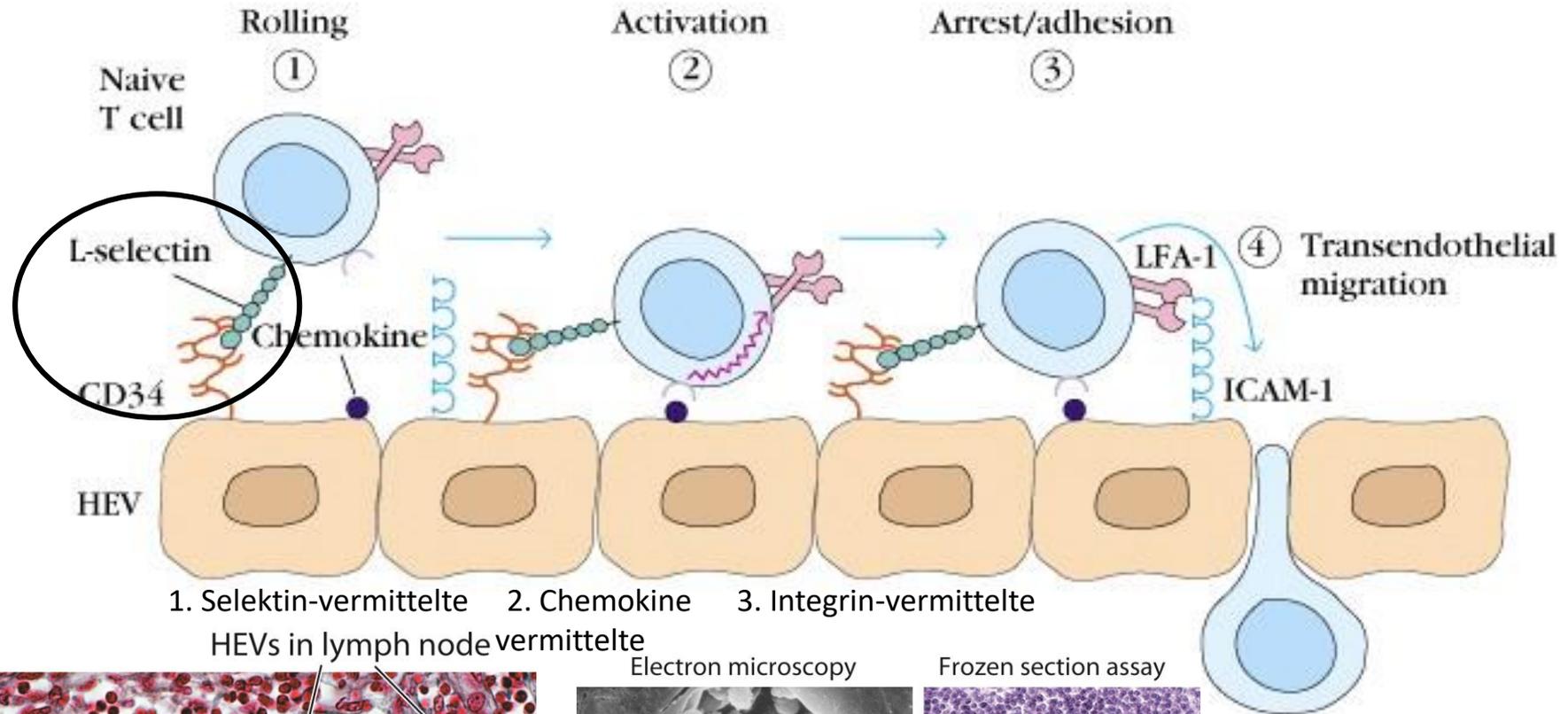


Leukozyten funktionelle Antigen 1 (LFA-1)



Interzelluläre Adhäsionmolekül 1 (ICAM-1)

# Naive Lymphozyten migrieren in die peripherialen lymphatischen Geweben: Rolle von Hochendothelialen Venolen (HEV) und Adhäsionsmolekülen:



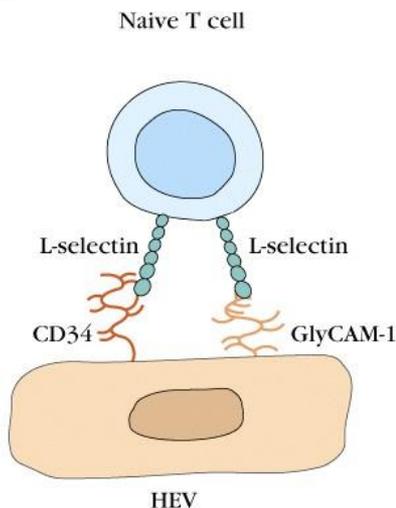
Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby Immunology 4th Edition, 2000.

# Ansiedlungsrezeptoren und vaskuläre Adressine sichern die Ansiedlung der naiven- und Effektor- (Gedächtnis) Lymphozyten I

## Lymphozyten I

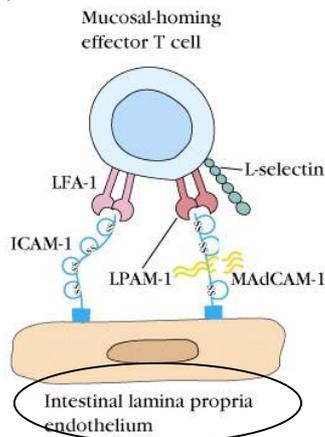
Sekundäres lymphatisches Gewebe

(a)

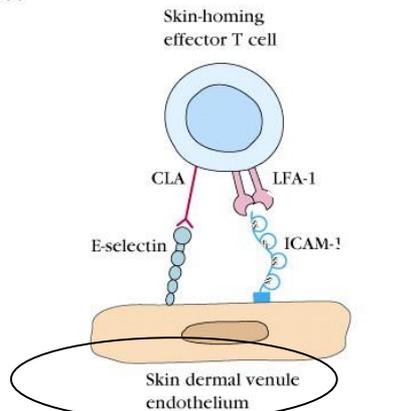


Entzündliches Gewebe

(b)

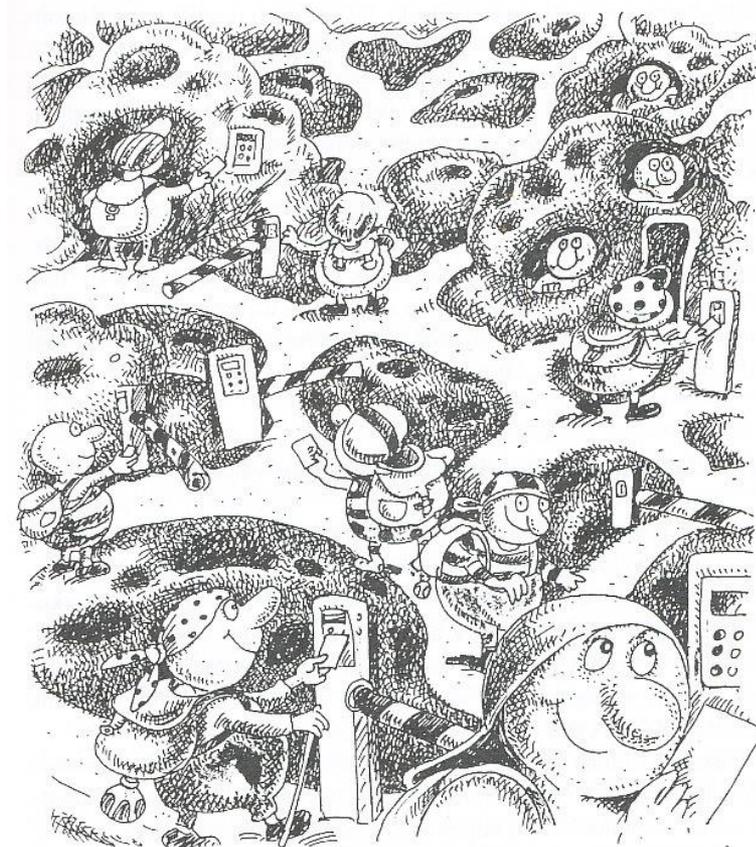


(c)



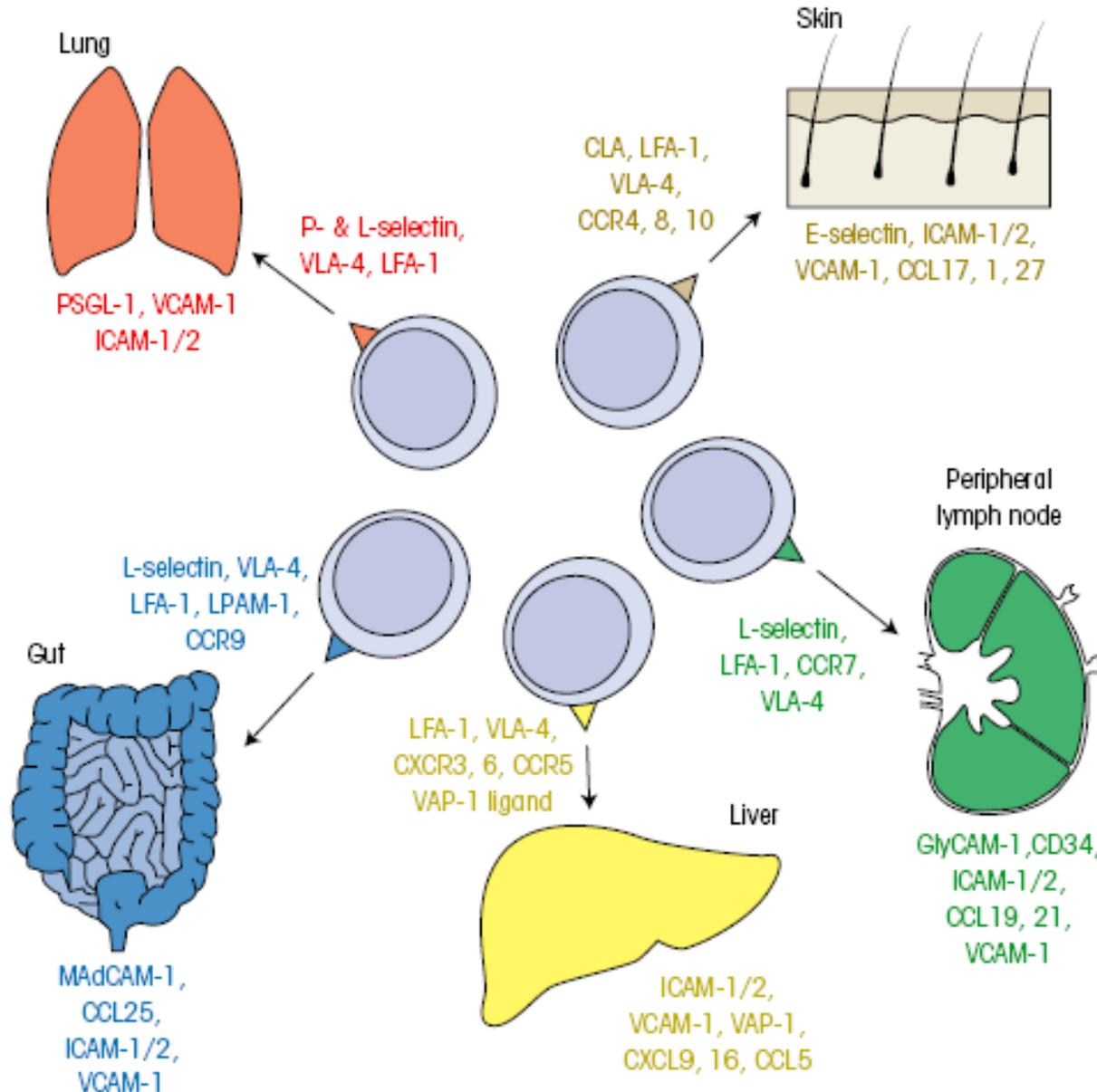
← Tertiary extralymphoid tissue →

← Tertiary extralymphoid tissue →



Falus A: Adj király katonát!, 1999.

# Ansiedlungsrezeptoren und vaskuläre Adressine sichern die Ansiedlung der naiven- und Effektor- (Gedächtnis)



# „Andere“ akzessorische Moleküle

## CD45

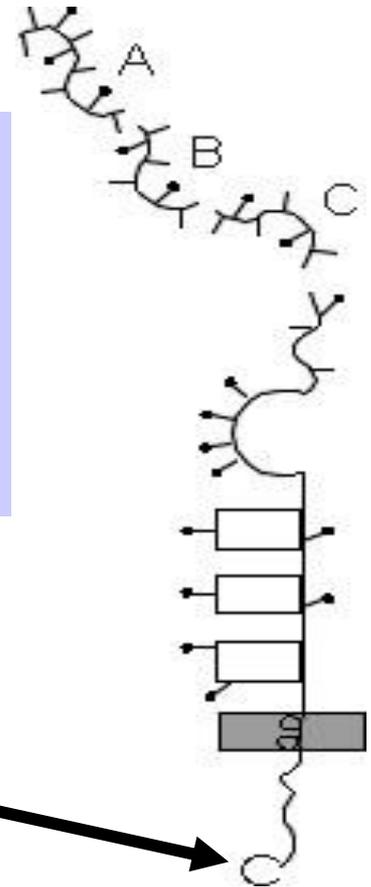
*Exprimiert an der Oberfläche von allen Leukozyten  
“pan-leukocyte marker”*

- hoch glykolisiert,
- Mehrere Isoformen (180, 190, 200, 205, 220 kDa)
- alternative splicing

Hat eine wichtige Rolle in der Aktivierung und Regulierung von Signaltransduktionwege

- *tyrosine-phosphatase Domän:*

*Dephosphorylierung*



CD45

# CD45 Isoformen

CD45ABC

CD45RO

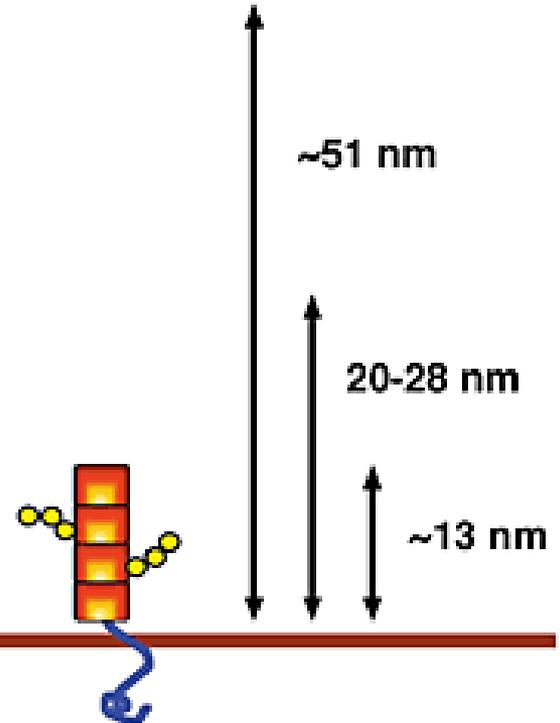
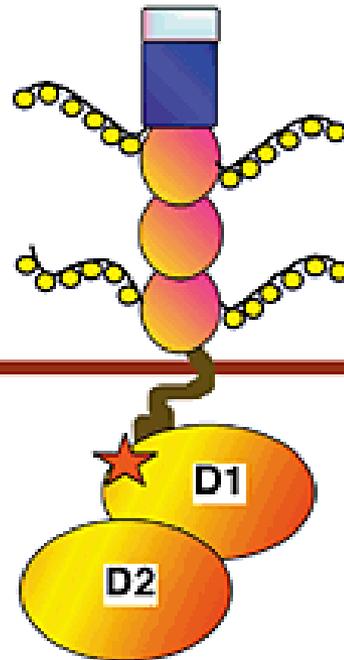
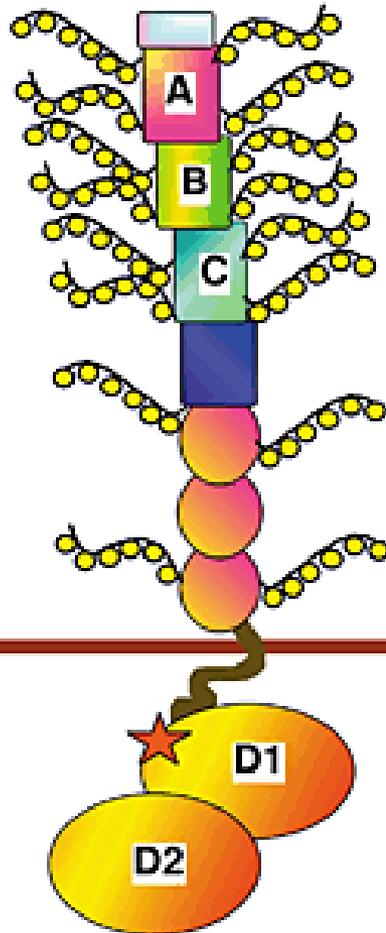
CD4

Alternatively spliced exons

Cysteine rich

Fn III-like repeats

PTPase domains

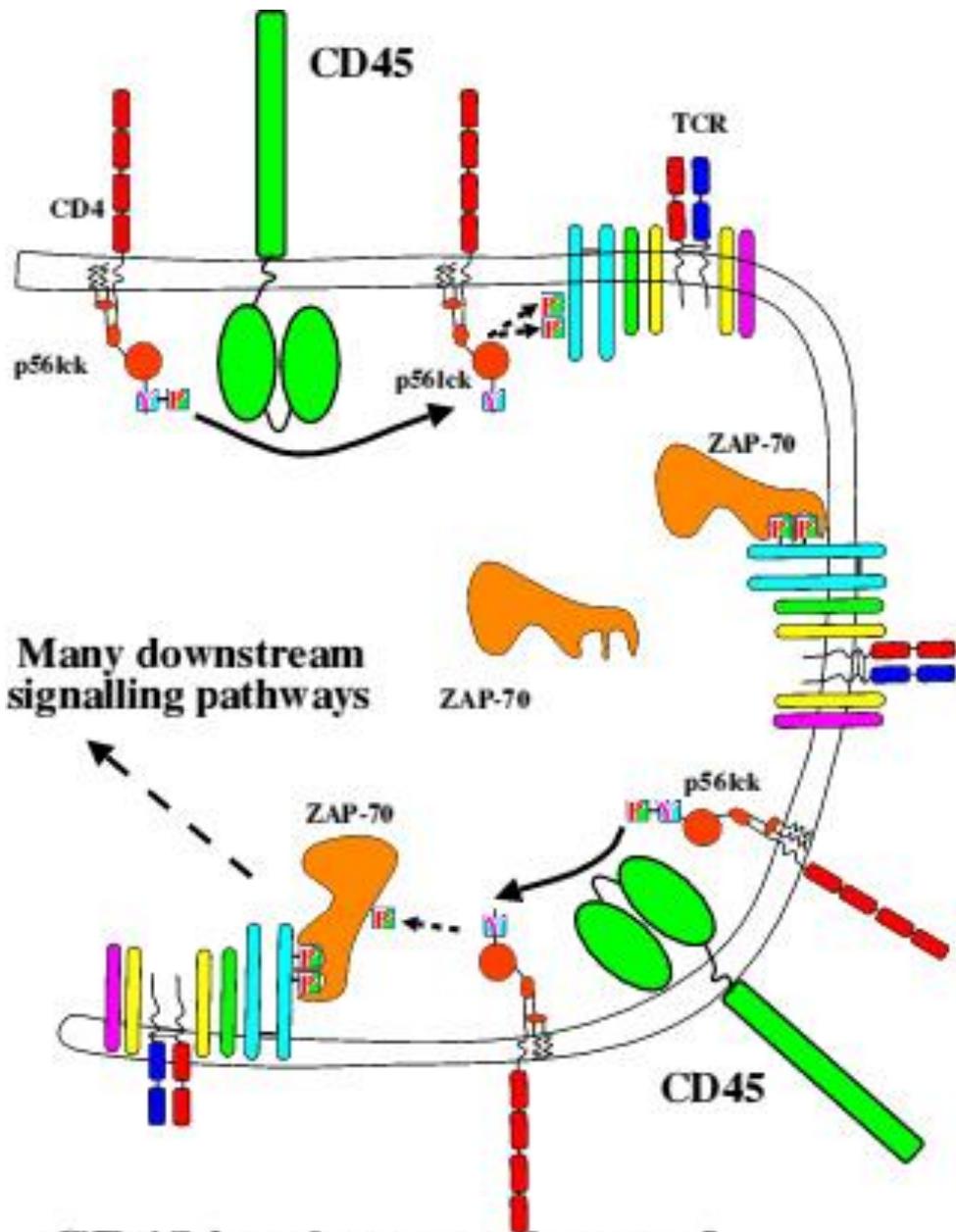


~51 nm

20-28 nm

~13 nm

# CD45

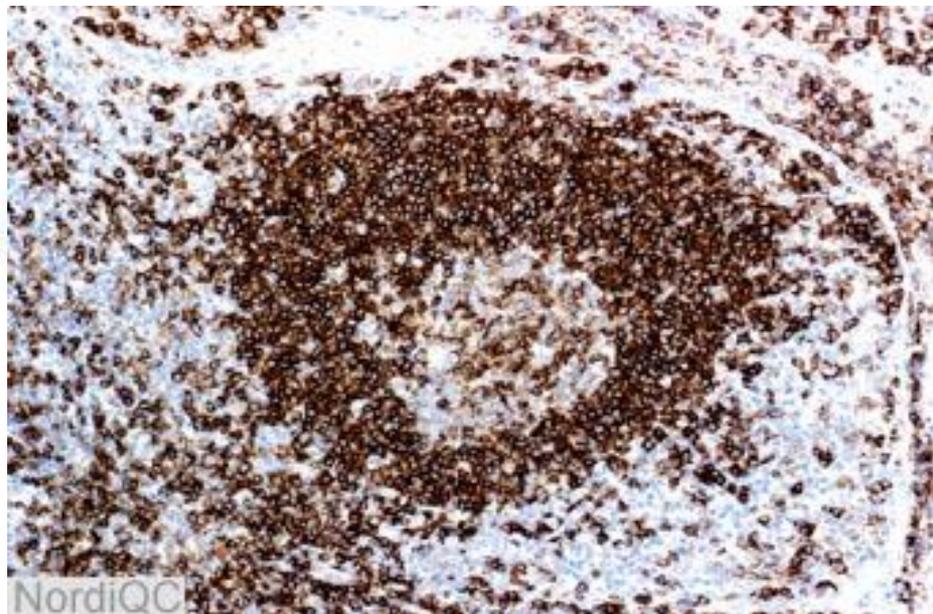


Many downstream signalling pathways

ZAP-70

CD45

**CD45 is a key regulator of T lymphocyte activation**



NordiQC

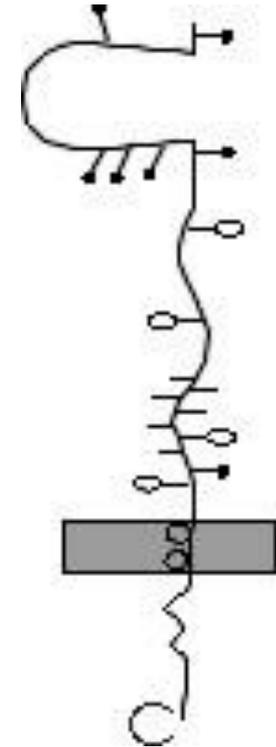
# „Andere“ akzessorische Moleküle

## CD44

Exprimiert an der Oberfläche von aktivierten und Gedächtnis T und B-Zellen, Phagozyten, Fibroblasten.

Mehre Isoformen - *alternative splicing*

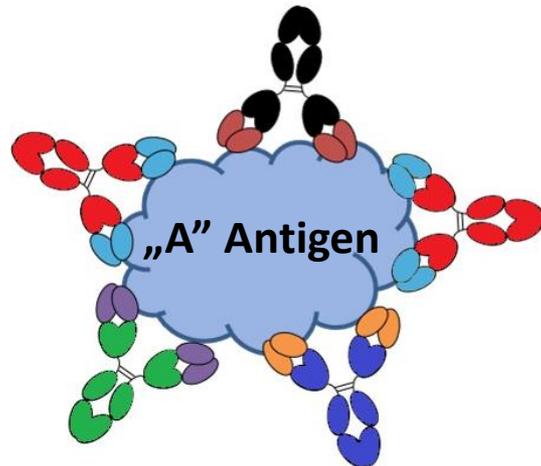
Wichtig in „Heimkehr“ von Leukozyten



CD44

# Vergleich von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern

## Polyklonale anti-"A" Antikörper



Polyklonal:

- Produkt **mehrerer B Zell Klone**
- Erkennt **verschiedene Epitope** des Zielantigens
- **Variable Spezifität** und **Affinität**
- (Betrachtet sie als verschiedene Monoklonale Antikörper)

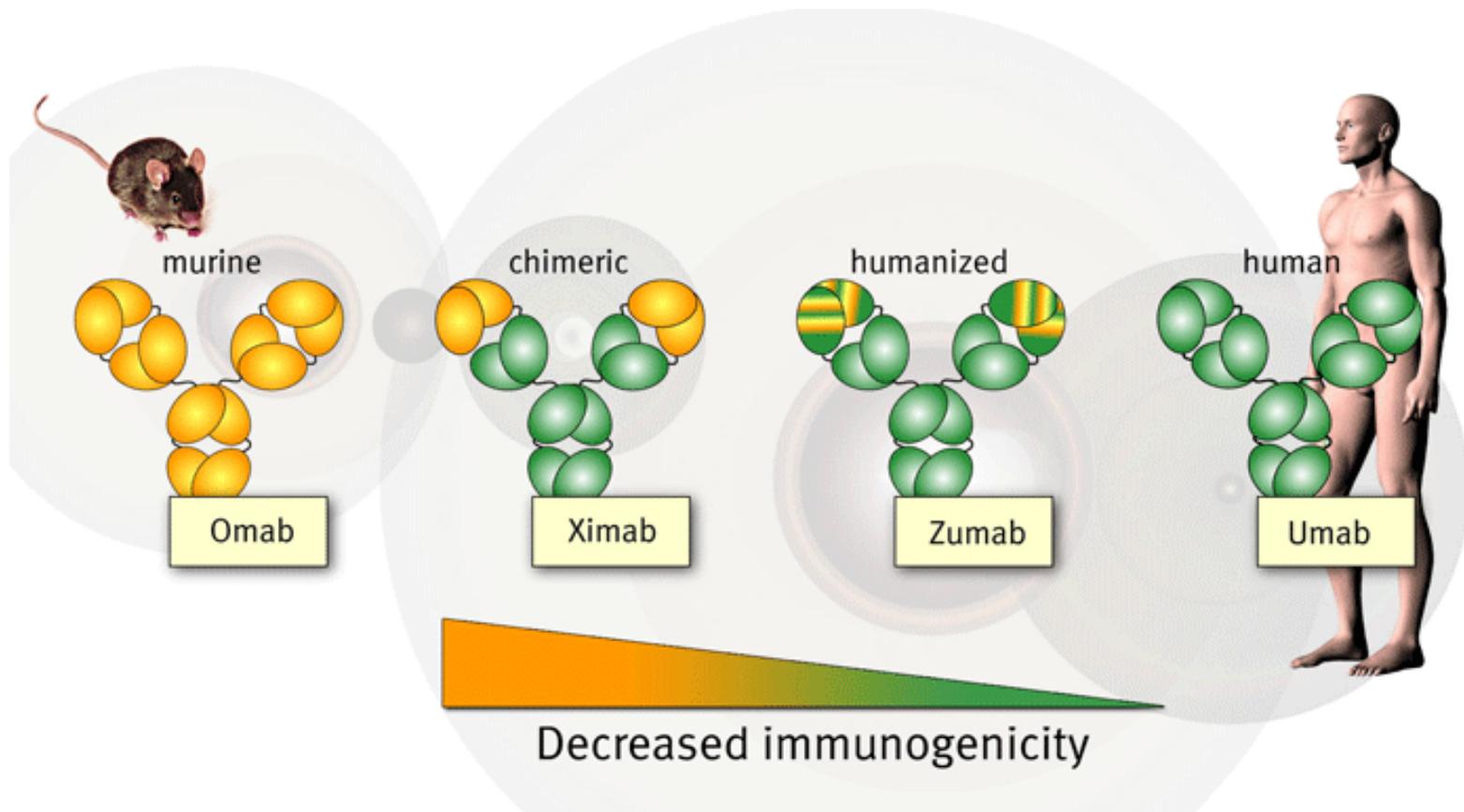
## Monoklonale anti-"A" Antikörper

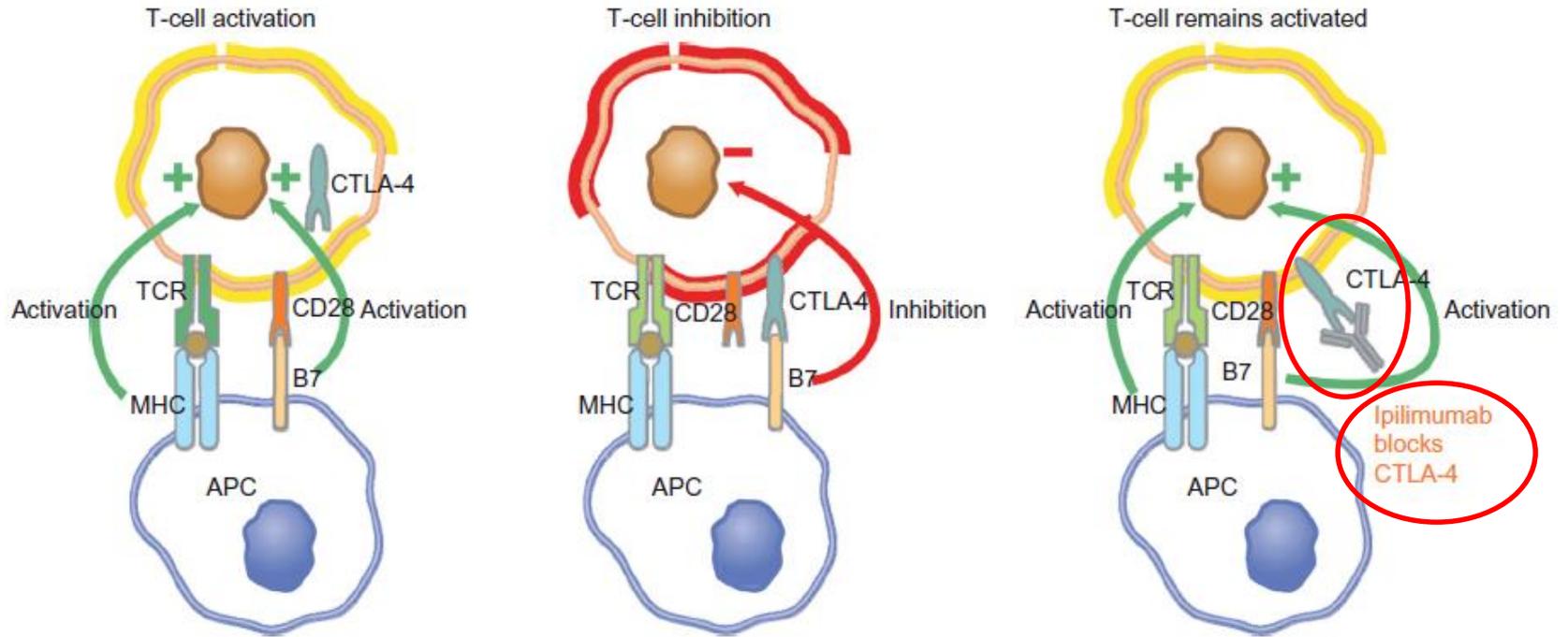


Monoklonal:

- Produkt eines **einzigen B Zell Klons**
- Erkennt ein **einziges, spezifisches Epitope** des Antigens
- Antikörper haben die **selbe Spezifität** und **Affinität**

# Monoklonal Antikörper für therapeutische Anwendung



**A****B**

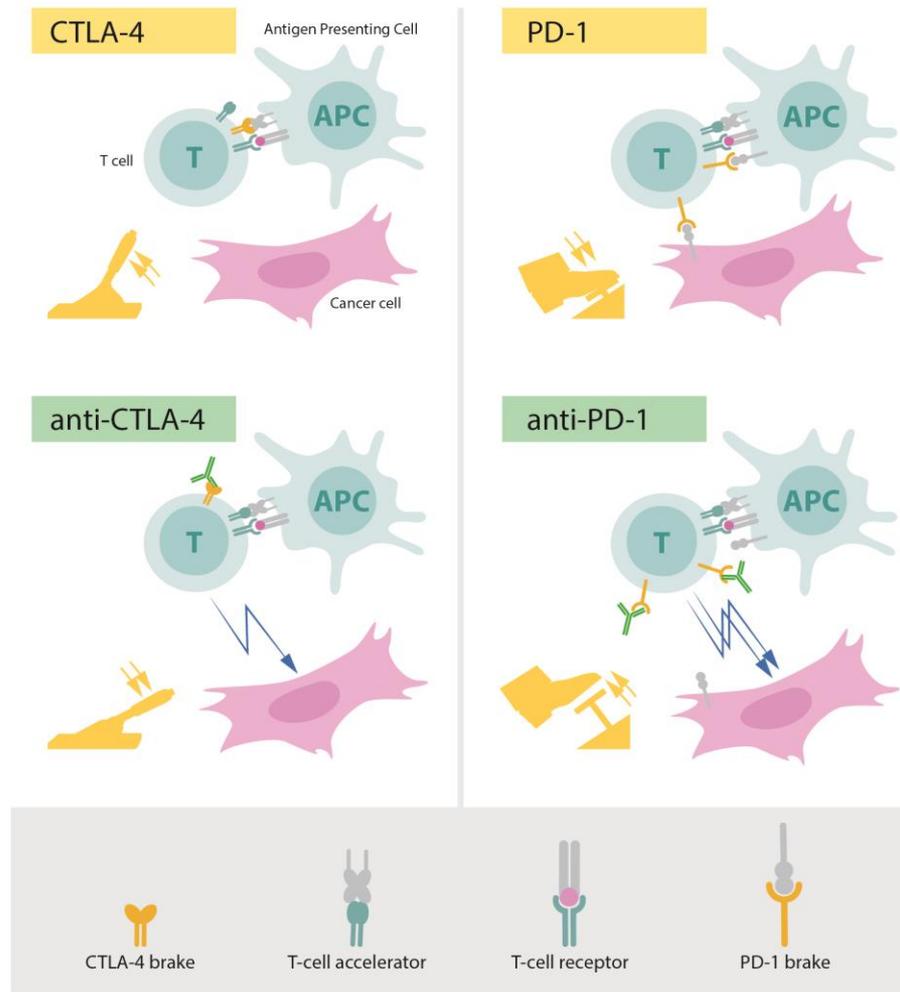
# Adhäsion/Ko-stimulation, als therapeutische Ziel

Name	Zielmolekül	Wirkung	Application
Anti- $\alpha$ 4 integrin (natalizumab)	$\alpha$ 4 integrin	Hemmung von Leukozyt adhäsion	Autoimmunität (SM, Morbus Crohn)
CTLA4-Ig (Abatacept)	B7	T-Zell Hemmung	Autoimmunität (RA)
Anti-CTLA4 (Ipilimumab)	CTLA4	T-Zell Aktivierung	Tumor (Melanom, NSCLC, SCLC)
Anti-PD-1 (Nivolumab)	PD-1	T-Zell Aktivierung	Tumor (Melanom, NSCLC, RCC)

# Die Nobelpreisträgern in Medizin oder Physiologie 2018



James P. Allison



Tasuku Honjo