



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



3. Praktikum: Zellen des Immunsystems 2. (Lymphozytengruppen)

Grundlagen der Immunologie

Universität Pécs, Klinisches Zentrum
Institut für Immunologie und Biotechnologie
Pécs, 2024.

Die Rolle anatomischer/physiologischer Barrieren

- Es sorgt für mechanische Schutz gegen die Krankheitserreger

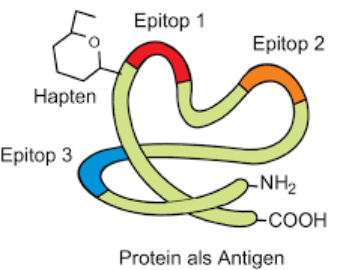
Es hemmt die Vermehrung pathogener Mikroben:

- Produktion mehrerer chemischer Verbindungen (z.B. antimikrobielle Peptide: Defensin)

- Die Präsenz kommensaler Mikroorganismen

Elementen und Funktionen der angeborenen Immunität

- Phagozyten, lösliche Faktoren (Opsonisierung !)
- Die Rolle von Mustererkennungsmolekülen bei der Erkennung von Krankheitserregern (z.B. TLR, NLR, RLR)
- Die erste Verteidigungslinie gegen lokale Infektionen
- Lokalisierung von Mikroben und Hemmung ihrer Ausbreitung
- Die Effektormechanismen der angeborenen Immunität unterstützen die adaptive Immunität bei der Beseitigung der Krankheitserreger.

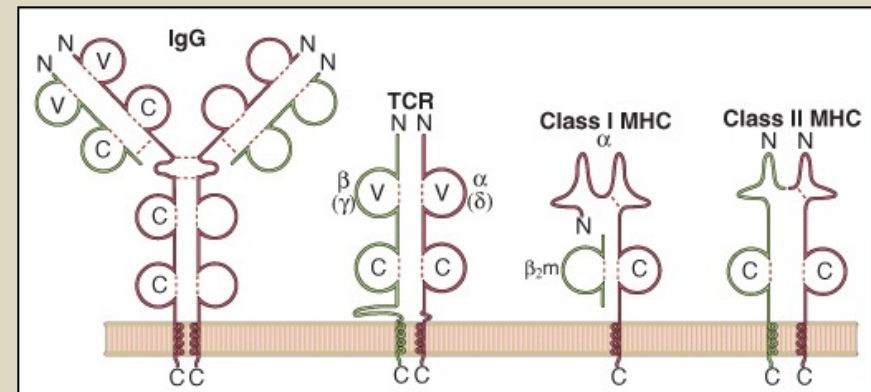


Definition der Antigene

- **Antigen:** ist eine Substanz, die von T-Zell- und B-Zell-Rezeptoren erkannt wird und eine *aktive spezifische Immunantwort oder Toleranz* auslöst, die von MHC-Molekülen bestimmt wird.
- **Immunogen:** Substanz, die in einem Organismus eine spezifische Immunantwort auslösen kann. Eigenschaften von Antigenen beeinflussen deren Immunogenität.
- **Epitop (Antigendeterminant):** ein kleiner Abschnitt des Antigens, der von einem Antikörper, BcR oder TcR erkannt wird.
- **Hapten:** eine niedermolekulare Substanz, die selbst nicht immunogen ist, aber wenn sie an einen Träger (Carrierprotein) gebunden wird, induziert sie die Bildung haptenspezifischer Antikörper.
- **Carrier (Träger):** ein unspezifisches Trägerprotein, das Haptene koppeln kann, um sie immunogen zu machen
- **Klassifizierung der Antigene:** 1. nach ihrer Herkunft 2. nach chemischen Gesichtspunkten 3. Nach der genetischen Beziehung

Moleküle der Antigenerkennung: Antikörper, B-Zell und T-Zell-Rezeptoren

- Definition der Immunglobulin Superfamilie und deren Domän-Struktur
- Struktur, Charakter und funktionelle Eigenschaften des Immunglobulin Moleküls, B-Zell Rezeptoren, T-Zell Rezeptoren
- Definition Idiotyp und Isotyp der Immunglobuline,
- Idiotyp: CDR Regionen = Antigenbindungstelle = Hypervariable Regionen
- Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen sind benannt nach der schweren Kette konstanten Region (CH): γ -IgG, μ -IgM, α -IgA, ϵ -IgE, δ -IgD.
- Leichte-Kette (CL) hat zwei isotypische Formen: **kappa (κ)** und **lambda (λ)**, die sich mit allen schweren Ketten Isotypen verbinden können.
- Funktion der Immunglobulin Klassen



Zellen lymphoider Abstammung

Innate lymphoid cells (ILC –
angeborene lymphoide Zellen)



**KEINE ANTIGENERKENNUNGS-
REZEPTOREN**

Keine Unterschiede in
der Morphologie!

Lymphozyt



**ANTIGENERKENNUNGS-
REZEPTOREN**

NATÜRLICH



$\gamma\delta$ T-Zelle



B1-B-Zelle

LYMPHOZYTEN



T-Zelle (CD3+)



B-Zelle (CD19+)

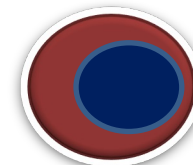


$\alpha\beta$ T-Zelle



B2-B-Zelle

ADAPTIV



Helfer-T-Zelle (CD4+)

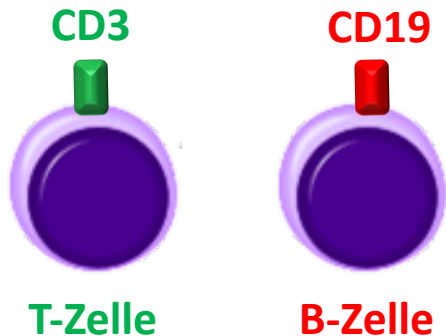


Zytotoxische-T-Zelle (CD8+)

CD-Marker

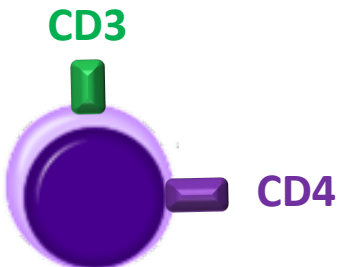


Bestimmte Zellen (z.B. Lymphozyten) können nicht immer aufgrund ihrer Morphologie unterschieden werden.



Verschiedene Zellen können mithilfe von Molekülen, die sie auf der Zelloberfläche oder im Zytoplasma exprimieren, identifiziert und unterschieden werden.

IMMUNPHÄNOTYP: Das charakteristische molekulare Muster eines Zelltyps wird durch die Benutzung von Antikörpern bestimmt.



Solche Oberflächenmoleküle erhielten eine standardisierte Nomenklatur:

CD = **Cluster of differentiation**, Benutzung: CD + Nummer, z.B.: CD1, CD2, CD3, CD4, etc...

Die Struktur und Funktion der CD Marker variiert.

Beispiel für den Immunphänotyp:
CD3+/CD4+/CD8- → Helfer-T-Zelle

Angeborene lymphoide Zellen (ILC)

- Sie können aufgrund ihrer Morphologie von Lymphozyten nicht unterschieden werden, aber im Gegensatz zu adaptiven Lymphozyten können sie keine Antigene erkennen → **Sie haben keine Rezeptoren, die Antigene erkennen.**
- Sie werden anhand der produzierten Zytokine und der Transkriptionsfaktoren, die für ihre Bildung notwendig sind, klassifiziert (siehe Vorlesungen):

– Gruppe 1 ILCs:

- **NK Zellen**
- ILC1

– Gruppe 2 ILCs:

- ILC2

– Gruppe 3 ILCs:

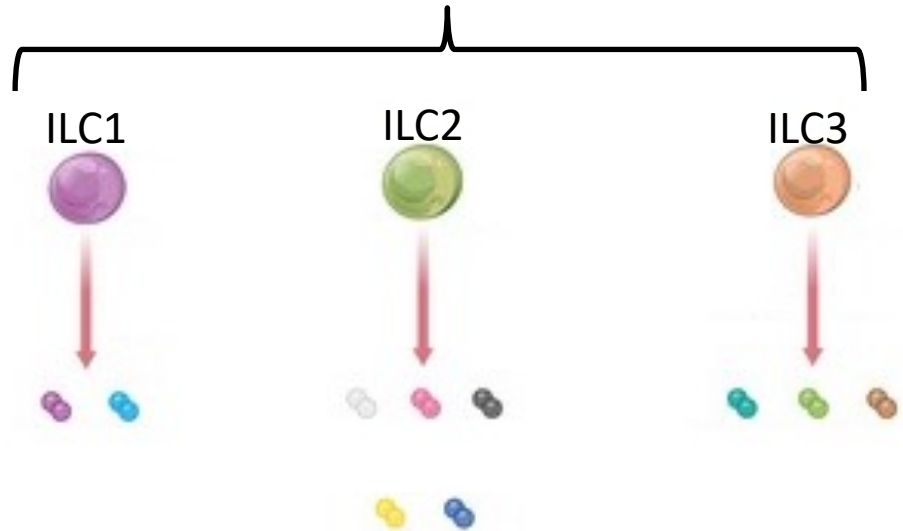
- ILC3/LTi

Zytokine →

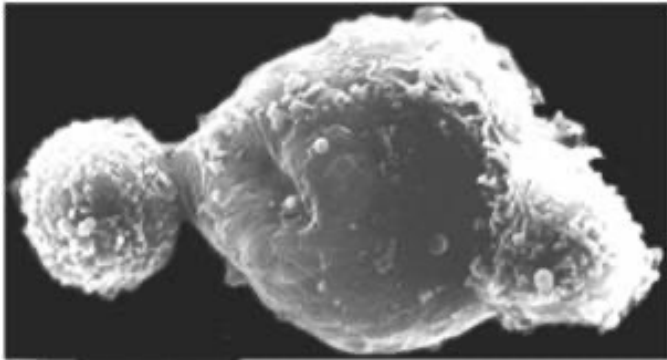
zytotoxisch



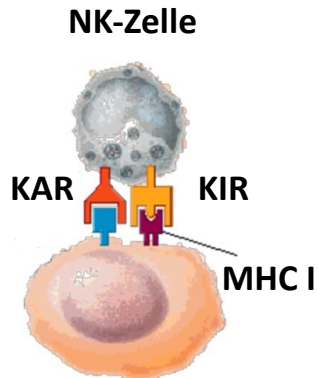
Non-zytotoxisch



Natürliche Killerzellen (NK cells)

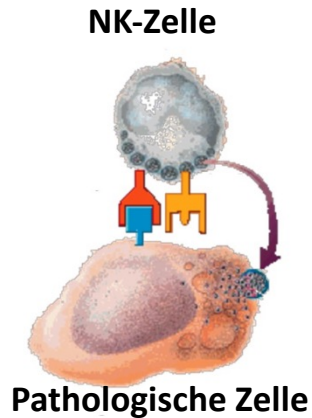


Zwei NK-Zellen töten eine Krebszelle ab.
(SEM-Bild)



Normale eigene Zelle

Zelle wird verschont



Pathologische Zelle

Zelle wird
abgetötet

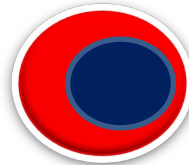
Blut Lymphzellen %:	≈ 10
Hauptfunktionen:	Abtötung von, mit intrazellulären Erregern infizierten Zellen, Abtötung von Krebszellen
Erkennen:	KAR → Abtötung der Zielzelle KIR → Zielzelle verschonen Fc-Rezeptor, Komplementrezeptor
Zytotoxizität:	Fas-FasL, Perforin, Granzyme
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Fc Rezeptor:	FcγR (bindet IgG)
Charakteristische Marker:	CD56

Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven Immunsystems möglich

Lymphozyten

Leukozyten %:	25-40*
Hauptfunktion:	ADAPTIVE IMMUNITÄT
Erkennung:	antigenspezifische Rezeptoren (TCR, BCR)

* Inklusive NK Zellen



B-Zelle (CD19+)

zytotoxische T-Zelle (CD8+)

Helfer-T-Zelle (CD4+)

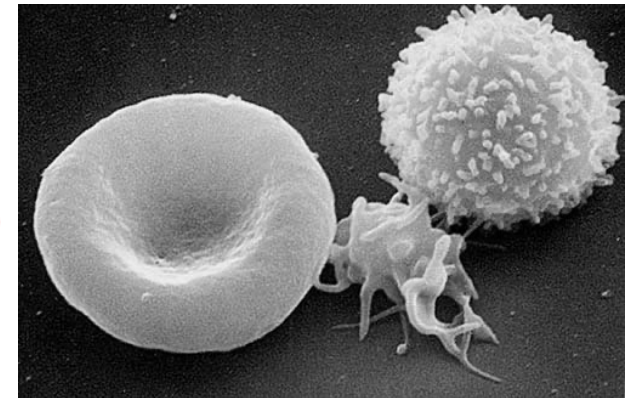
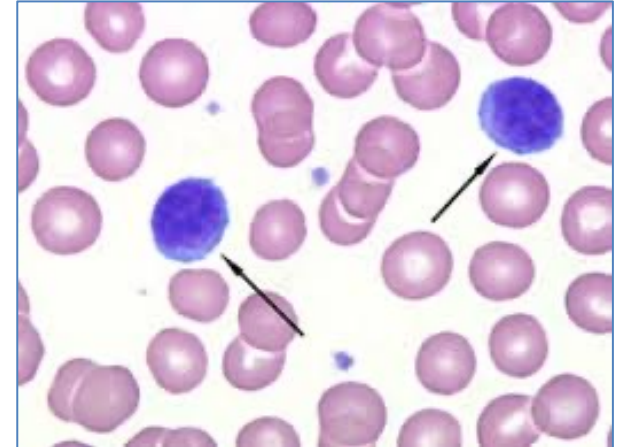


Antikörper-
produktion

Direkte Abtötung
von Zielzellen
(infiziert oder
tumorös)

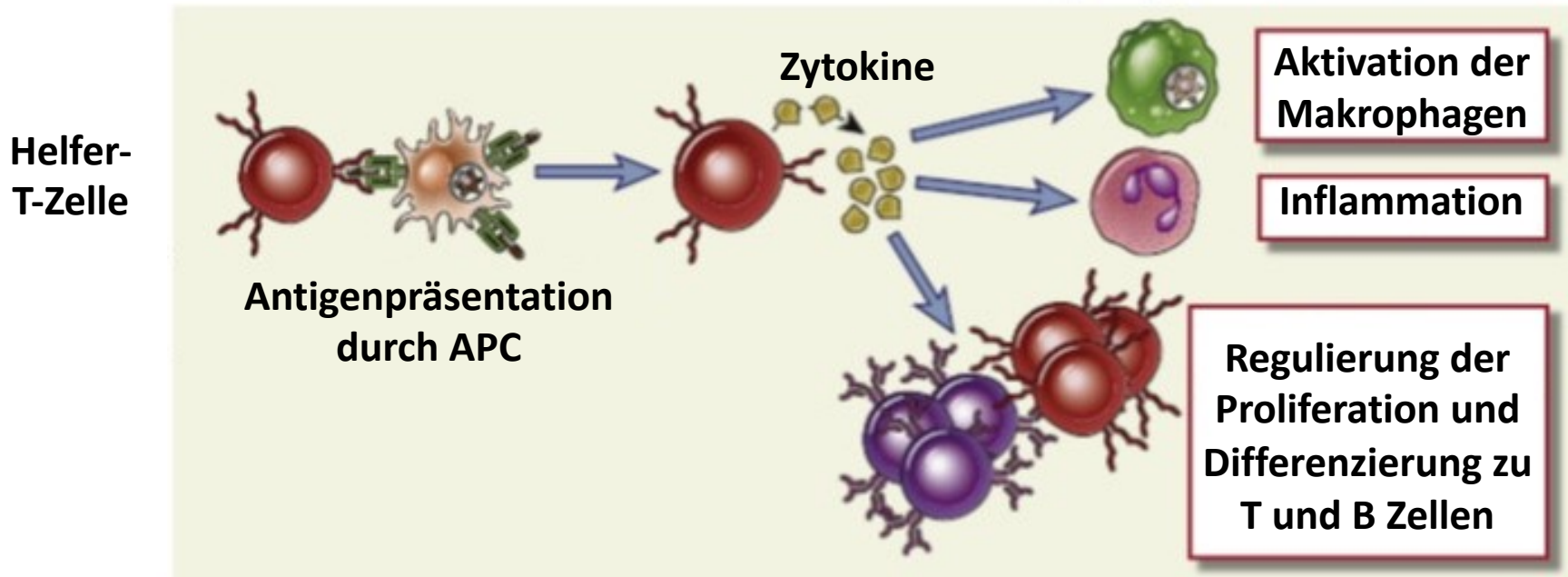
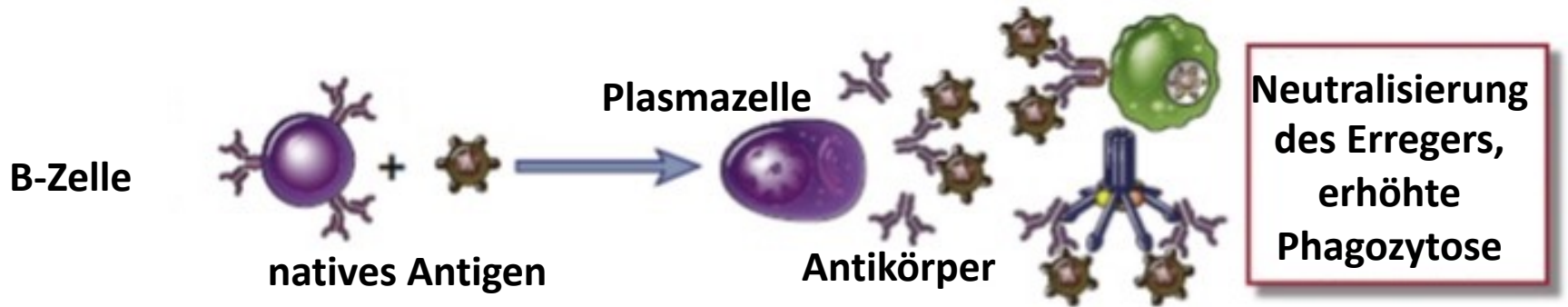
Regulation der
Immunantwort

Alle der oben genannten sind ANTIGENSPEZIFISCH!



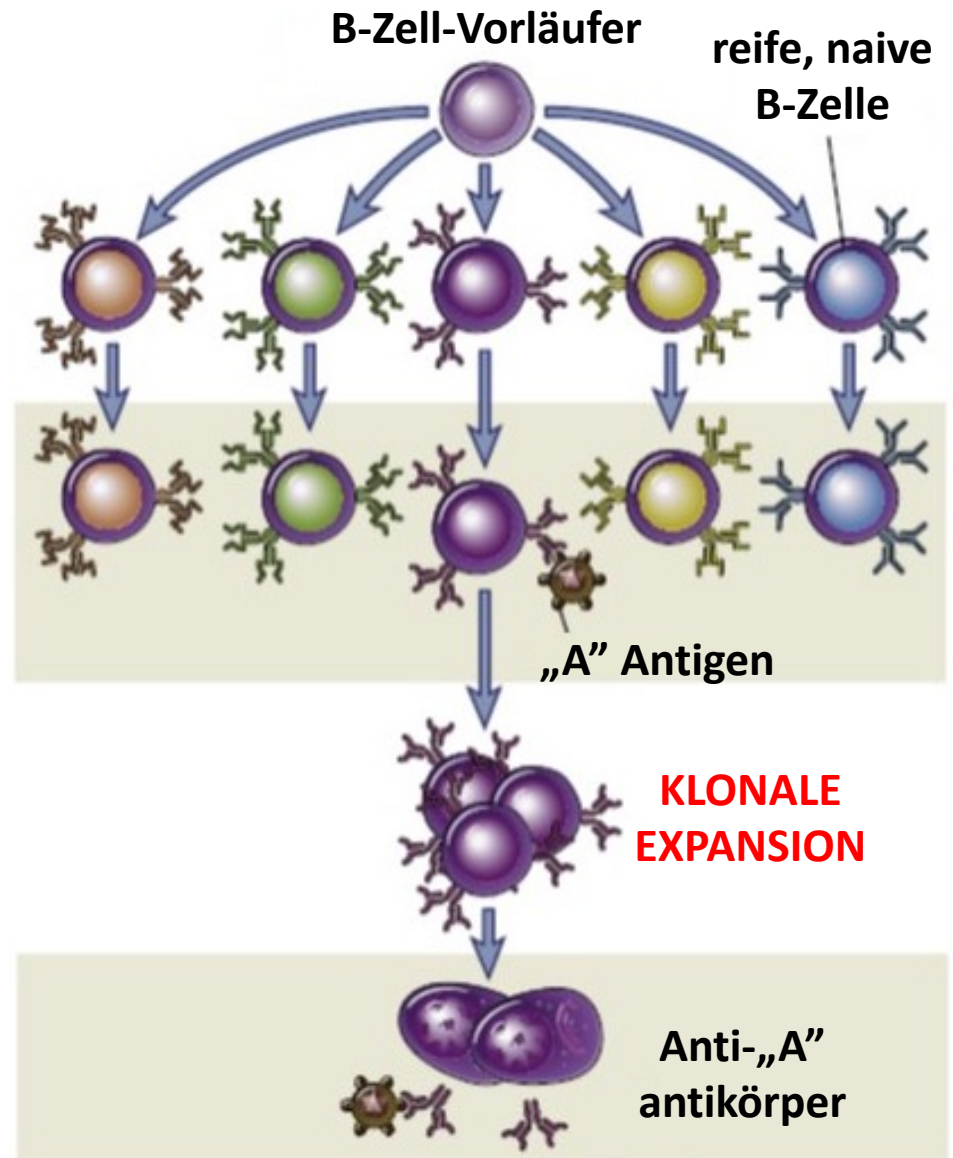
Ein Erythrozyt, ein
Blutplättchen und ein
Lymphozyt
(SEM-Bild)

Hauptgruppen der Lymphozyten



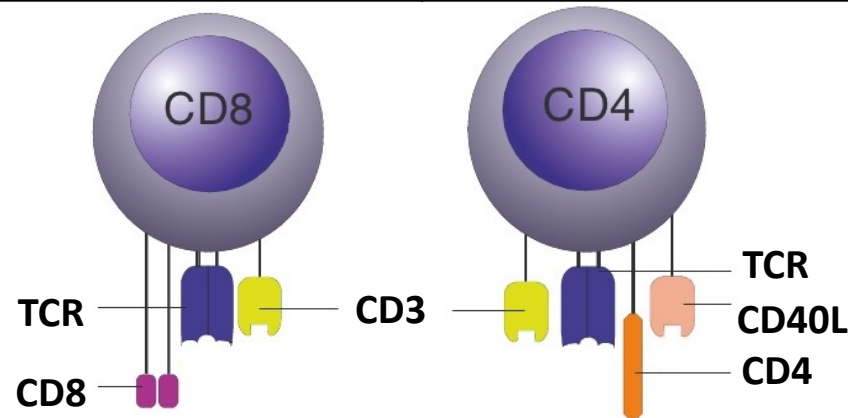
Klonalität

1. Jeder neu produzierte Lymphozyt exprimiert einen **einzigartigen antigenbindenden Rezeptor**.
2. **Nur Lymphozyten, die ein Antigen erkennen, werden aktiviert.** Diese Zellen proliferieren und produzieren **Klone** von sich selbst. Jede Schwesterzelle hat den gleichen Antigenerkennungs-Rezeptor.
3. Diese Klone werden sich zu **Effektorzellen** differenzieren, die an der Immunantwort teilnehmen. (z.B. Effektor-Plasmazellen produzieren Antikörper)



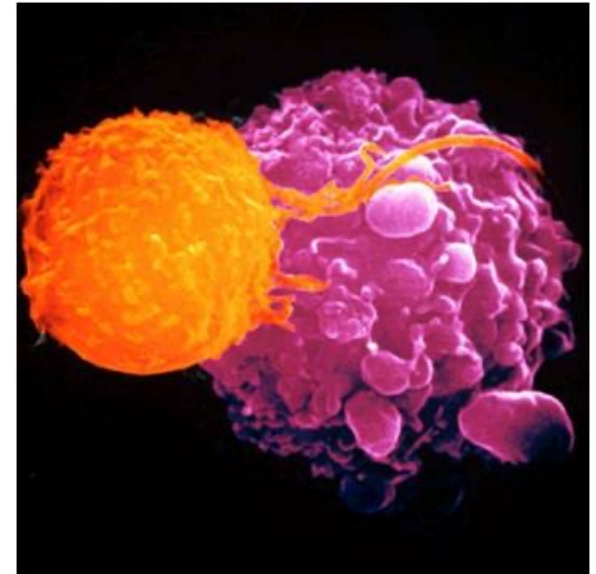
T-Zellen

Hauptfunktion:	antigenspezifische Abtötung der Zielzelle (CD8+), Regulation der Immunantwort durch Zytokine (CD4+)
Erkennung:	Durch MHC, antigenspezifische TCR
Mögliche Arten von T-Zell-Rezeptoren (TCR)	$\alpha\beta$ und $\gamma\delta$
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Haupttypen von $\alpha\beta$ T-Zellen:	CD4+ Helfer CD8+ Zytotoxisch
Bildungsorte:	Knochenmark, Thymus
Charakteristische Marker:	CD3 (bildet einen Komplex mit dem TCR)



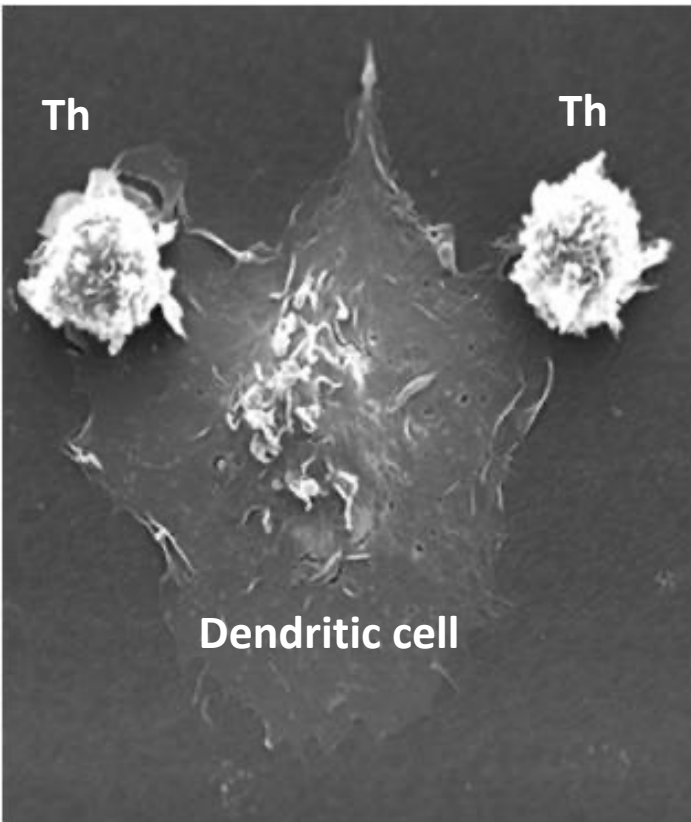
Zytotoxische T-Zellen (Tc oder CTL)

Blut T-Zellen:	1/3
Hauptfunktion:	Effektorzelle der zellulären Immunität
Erkennung:	Durch MHC I, antigen-spezifischer TCR
Zielzellen zur Abtötung:	Infiziert mit IZ Erregern, Krebs, fremde Zellen (Transplantation!)
Erkannte Antigene:	Endogene (aus dem Zytoplasma der Zielzelle)
Zytotoxizität:	Fas-FasL, Perforin, Granzyme
Immunphänotyp:	CD3+/CD8+/CD4-



Eine zytotoxische T-Zelle tötet eine Krebszelle ab. (SEM-Bild)

Helfer-T-Zelle (Th)



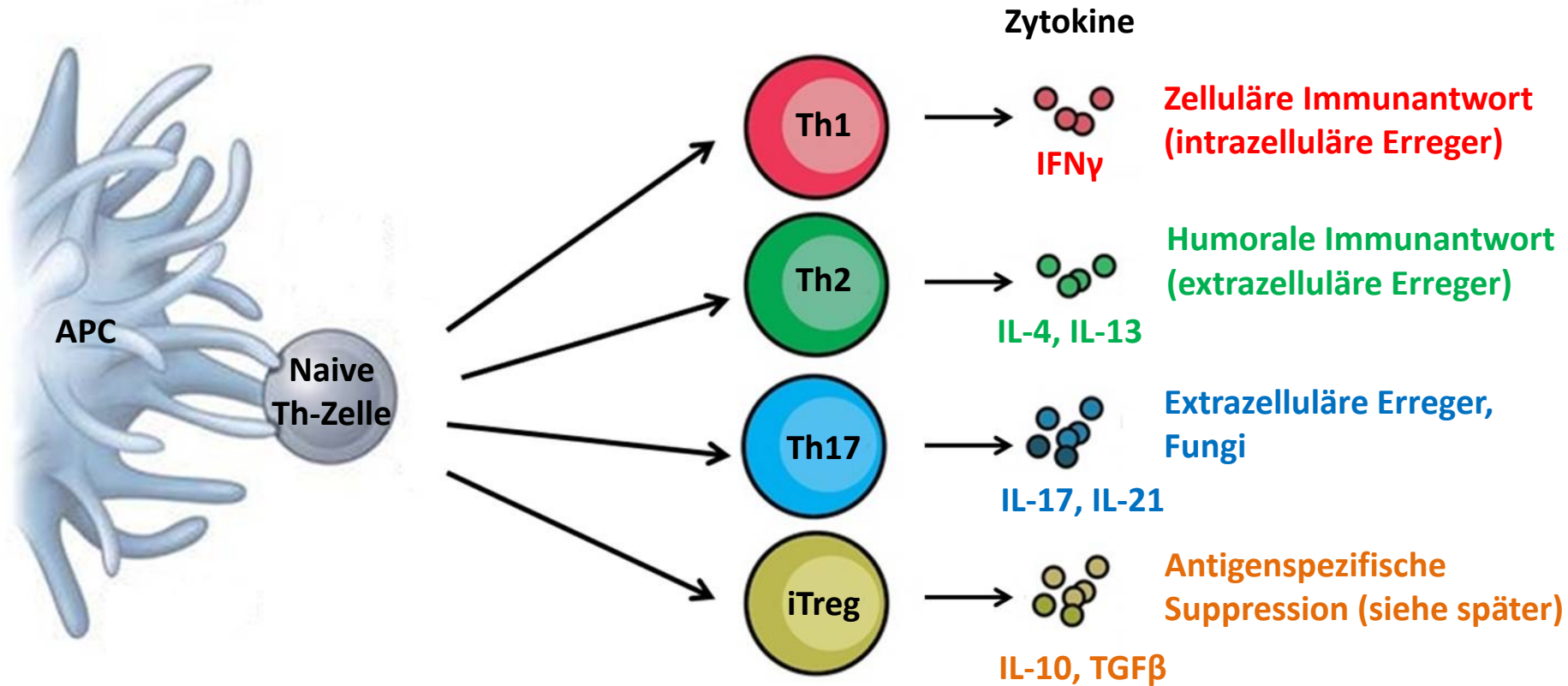
Blut T-Zellen:	2/3
Hauptfunktion:	Regulation der Immunantwort
Erkennung:	Durch MHC II, antigenspezifischer TCR
Erkannte Antigene:	Exogene (abgebaut in Phagosom)
Immunphänotyp:	CD3+/CD4+/CD8-
Rolle in Krankheiten:	Autoimmunität, HIV Infektion



gelblich-braun: Th-Zelle
lila: **HIV**-Virionen
(SEM Bild)

Zwei Helfer-T-Zellen angeheftet an einer dendritischen Zelle.
(SEM-Bild)

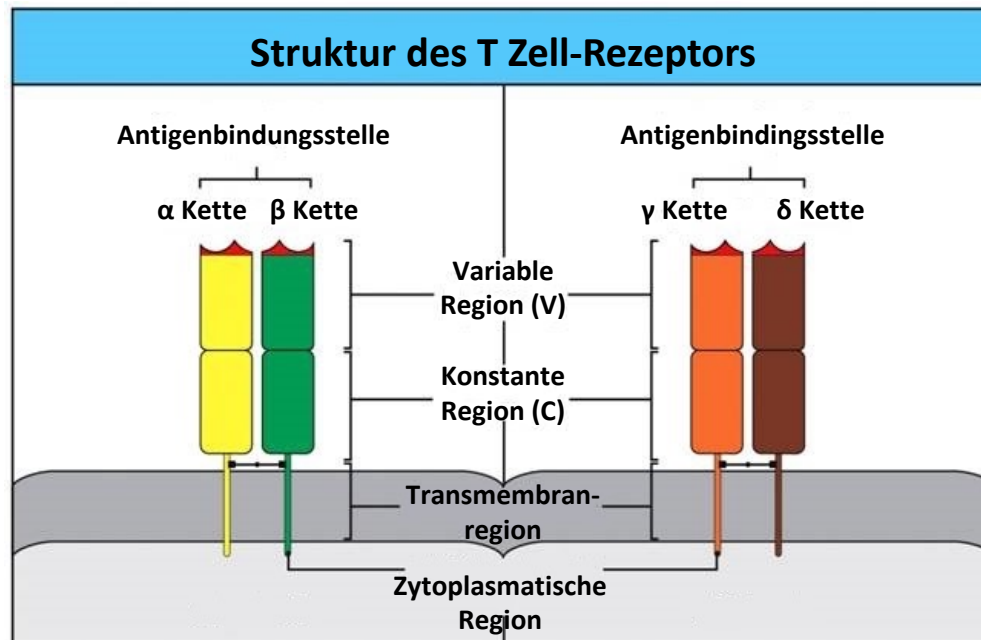
Hauptsubtypen der Th Zellen



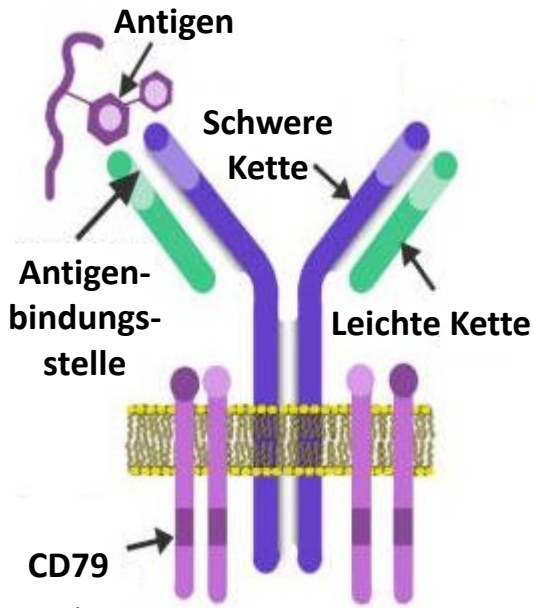
- Th17-Zellen haben einen wichtigen Anteil an **entzündlichen Krankheiten**. (siehe später)
- **Regulatorische T-Zellen (Treg)**: Sie können andere Immunzellen hemmen (**Suppression**, siehe später), ihr Immunphänotyp ist: **CD4+/CD25+/Foxp3+**

$\gamma\delta$ T-Zellen

- Sie exprimieren TCRs die aus γ - und δ -Ketten bestehen.
- Sie sind “**innate-like lymphocytes**” (ähneln also ILCs), sind aber nicht so gut charakterisiert wie $\alpha\beta$ T-Zellen.^[17.]
- Man findet sie vor allem in der **Haut** und der **Mukosa**; normalerweise als Intraepitheliale Lymphozyten (IEL). Sie können in geringer Zahl im peripheren Blut gefunden werden.
- Sie nehmen an den frühen Phasen der Immunantwort gegen invasive Erreger teil.
- Die Antigenerkennung ist **MHC-unabhängig**.
- Sie erkennen vor allem **durch CD1 präsentierte Lipidantigene**.



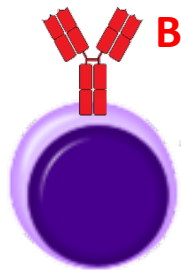
B-Zell-Rezeptor (BCR)



Signalübertragung bei der Antigenbindung

B-Zellen

Blut Lymphzellen %:	10-15
Hauptfunktionen:	Antikörperproduktion, Antigenpräsentation
Erkennung:	Native Antigene durch antigenspezifischen BCR
Haupttypen:	B1 und B2
Bildungsort:	Knochenmark
Charakteristische Marker:	CD19 (bildet einen Komplex mit dem BCR)

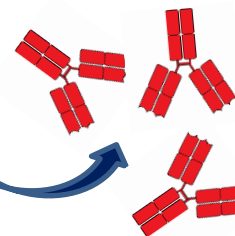


B Zelle

BCR = oberflächen Immunoglobulin



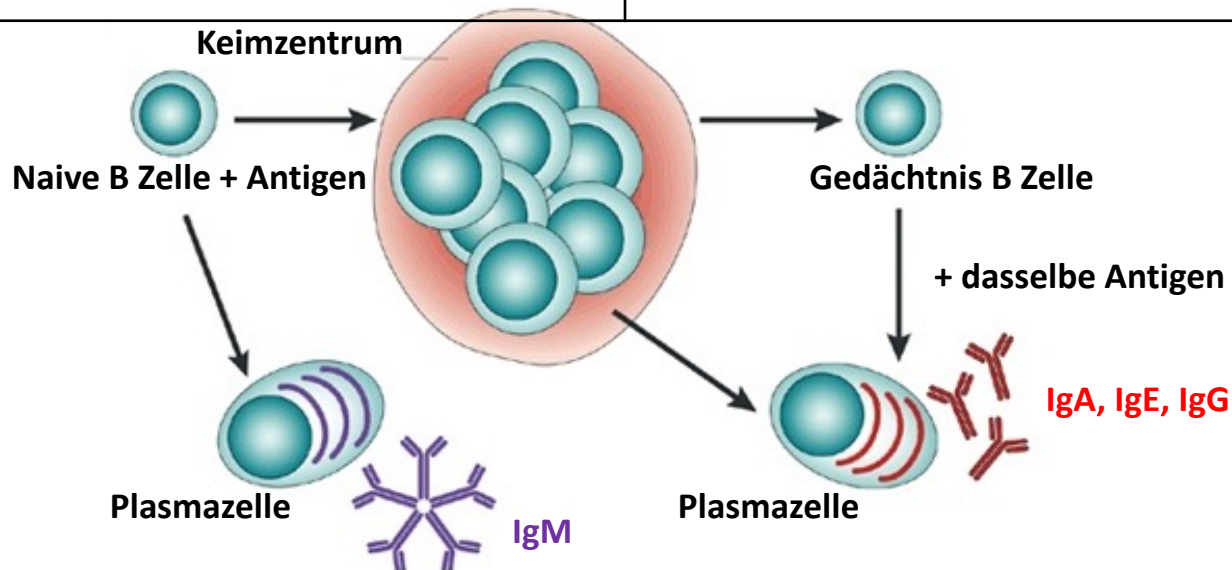
Plasmazelle



Antikörper gegen das selbe Antigen, das vom BCR erkannt wird (sekretiertes Immunoglobulin)

B2-B-Zellen

auffindbar in:	Follikel der sekundären Lymphorgane, Blut
Hauptfunktionen:	Antikörperproduktion, Antigenpräsentation
Erkennung:	Native Antigene durch antigenspezifischen BCR
Ort der primären Reifung:	Knochenmark
Ort der antigenabhängigen Reifung:	Keimzentrum
Produzierte Antikörper:	Monospezifische, hochaffine, mit verschiedenen Isotypen



B1-B-Zellen

- Nur wenige können im peripheren Blut gefunden werden.
- **Sie sind innate-like lymphocytes**, die meisten befinden sich in serösen Membranen. (z.B. Peritoneum, Pleura, Perikard)
- Sie werden zuerst im Fötus gebildet und erneuern sich selbst in der Peripherie, und nicht im Knochenmark wie es bei B2 Zellen der Fall ist.
- Sie produzieren **natürliche Autoantikörper**, die evolutionär **konservierte eigene Antigene** binden können.
- Sie wurden zuerst als CD5+ B Zellen in Mäusen beschrieben.
- Der Immunphänotyp der menschlichen B1 Zellen ist noch immer kontrovers.

	B1 cells	B2 cells
Spontane Antikörper Herstellung	signifikant	minimal
Isotyp der produzierten Antikörper	IgM	IgM/IgG/IgA/IgE
Affinität und Spezifität der Antikörper	polyspezifisch mit niedriger Affinität	monospezifisch mit hoher Affinität
Affinitätsreifung, Gedächtnis	Nein	Ja

Quellen 1.

- Mayo Clinic: **CD20 on B Cells** (<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/89584>)
- Nauseef WM, et al: **Neutrophils at work**. *Nat Immunol*. 2014 Jul;15(7):602-11. doi: 10.1038/ni.2921.
- Stone KD, et al: **IgE, mast cells, basophils, and eosinophils**. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
- Denzel A, et al: **Basophils enhance immunological memory responses**. *Nat Immunol*. 2008 Jul;9(7):733-42. doi: 10.1038/ni.1621. Epub 2008 May 30.
- Karasuyama et al: **Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect**. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jan;9(1):9-13. doi: 10.1038/nri2458.
- Auffray C, et al: **Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells**. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:669-92. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557.
- Johnathan CPeiser L, et al: **Scavenger receptors in innate immunity**. *Curr Opin Immunol*. 2002 Feb;14(1):123-8.
- Canton J, et al: **Scavenger receptors in homeostasis and immunity**. *Nat Rev Immunol*. 13, 621–634 (2013) doi:10.1038/nri3515
- Nobelprize.org: **Ilya Mechnikov – Biographical** (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-bio.html)
- Mosser DM, et al: **Exploring the full spectrum of macrophage activation**. *Nat Rev Immunol*. 2008 Dec;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448.

Quellen 2.

- Wu L, et al: **Development of dendritic-cell lineages.** *Immunity.* 2007 Jun;26(6):741-50.
- Liu K, et al: **Origin and development of dendritic cells.** *Immunol Rev.* 2010 Mar;234(1):45-54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00879.x.
- Heesters BA, et al: **Follicular dendritic cells: dynamic antigen libraries.** *Nat Rev Immunol.* 2014 Jul;14(7):495-504. doi: 10.1038/nri3689. Epub 2014 Jun 20.
- Juelke K, et al: **Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs).** *Curr Opin Immunol.* 2016 Feb;38:75-85. doi: 10.1016/j.coi.2015.11.005. Epub 2015 Dec 17.
- Vivier E, et al: **Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells.** *Science.* 2011 Jan 7;331(6013):44-9. doi: 10.1126/science.1198687.
- Molecular Biology of the Cell. 4th edition: **Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>)
- Bonneville M, et al: **Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity.** *Nat Rev Immunol.* 2010 Jul;10(7):467-78. doi: 10.1038/nri2781. Epub 2010 Jun 11.
- Rothstein TL, et al: **Human B-1 cells take the stage.** *Ann N Y Acad Sci.* 2013 May;1285:97-114. doi: 10.1111/nyas.12137.
- Covens K, et al: **Characterization of proposed human B-1 cells reveals pre-plasmablast phenotype.** *Blood.* 2013 Jun 27;121(26):5176-83. doi: 10.1182/blood-2012-12-471953. Epub 2013 Apr 23.
- Rothstein TL, et al: **The human counterpart of mouse B-1 cells.** *Ann N Y Acad Sci.* 2015 May 18. doi: 10.1111/nyas.12790.