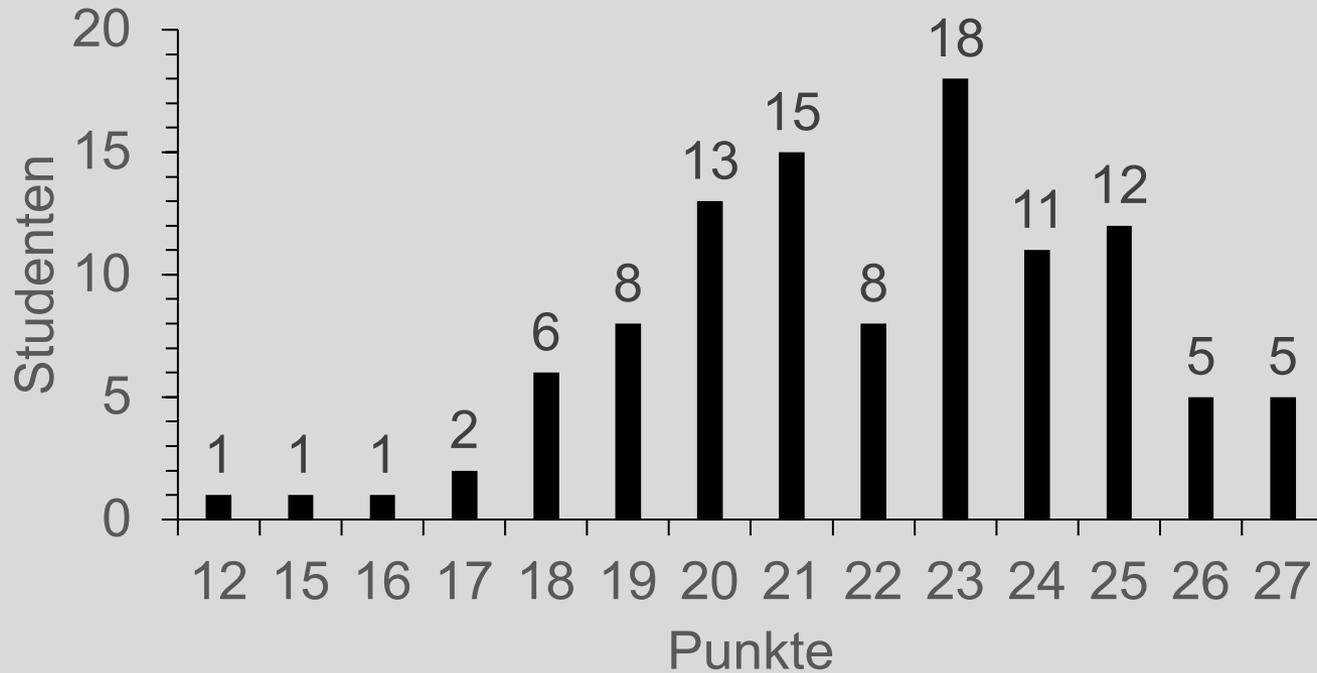


Grundlagen der Immunologie

13-14. Vorlesung

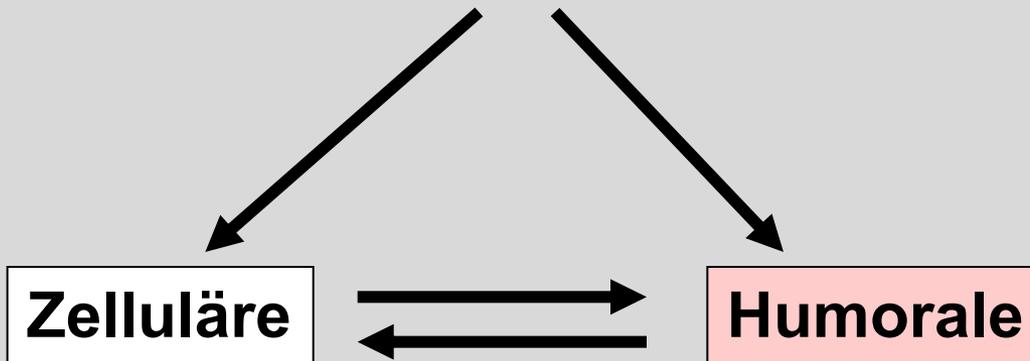
Humorale Immunantwort

1. Semestertest Ergebnisse (2023.10.17.)



Total: 107; Mittel: 22

Adaptive Immunantwort



Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung



Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

2.

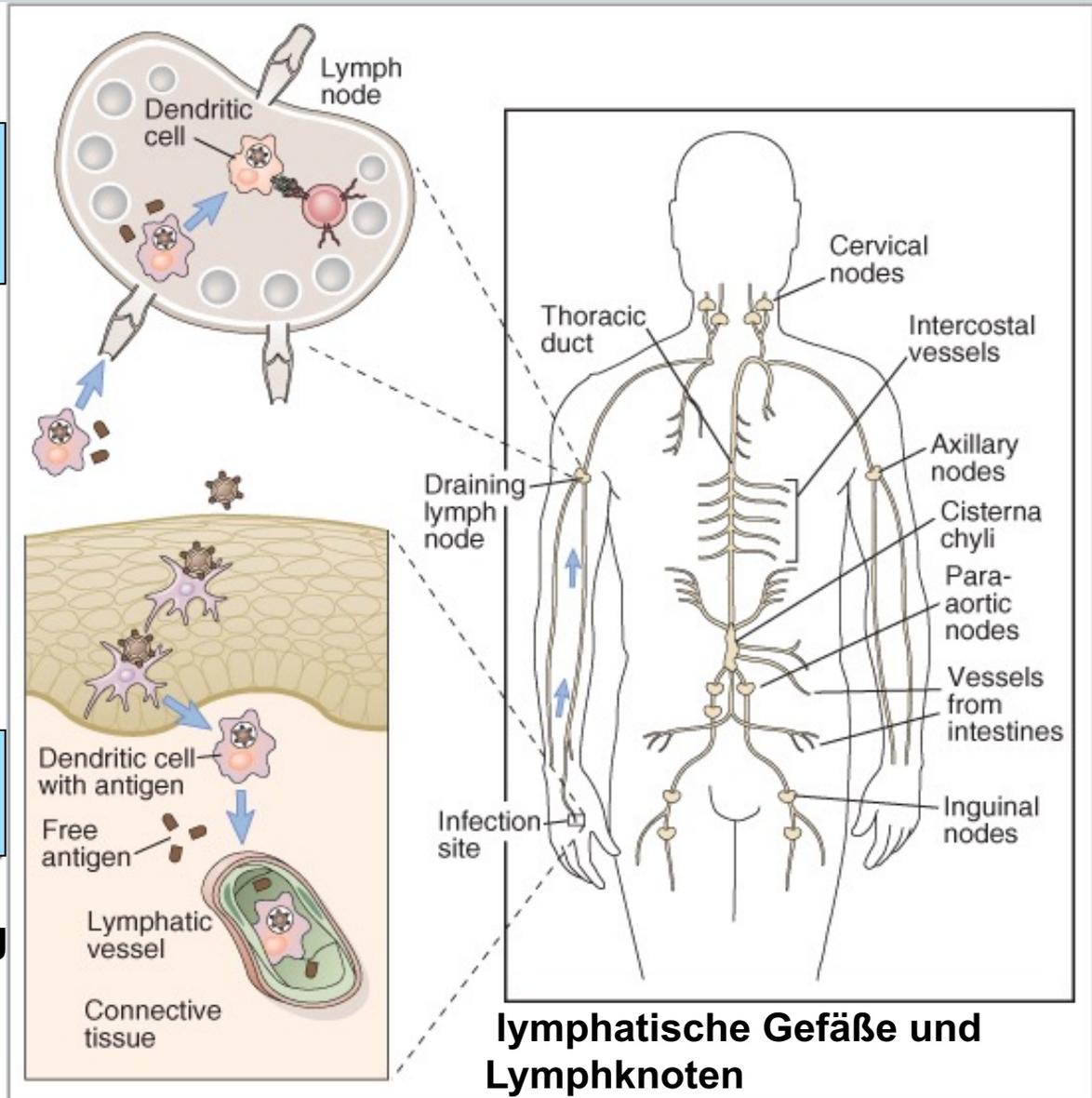
Antigen-
presentation und
T-Zell-
aktivierung



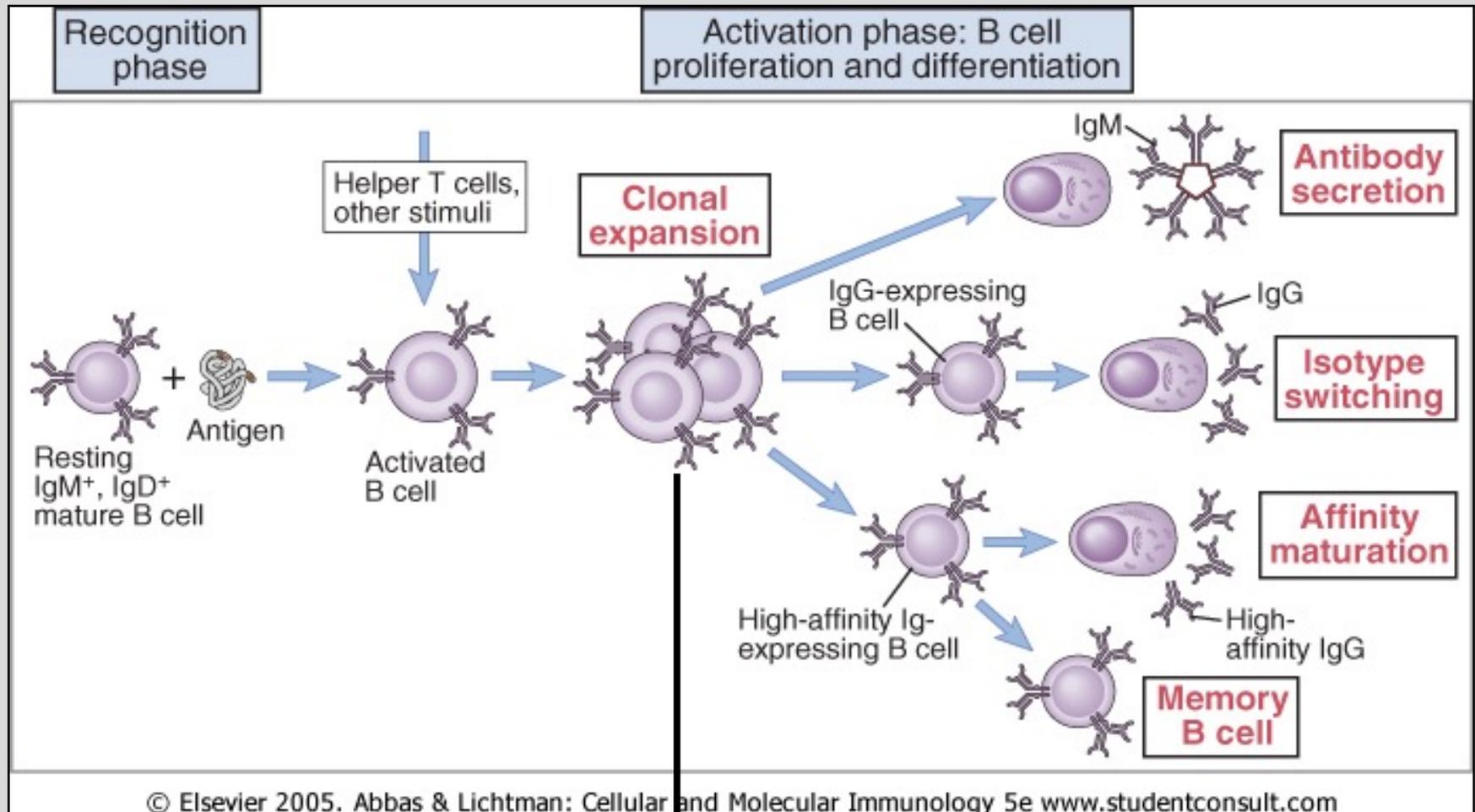
1.

Antigen-
aufnahme und
Transport

Entzündung



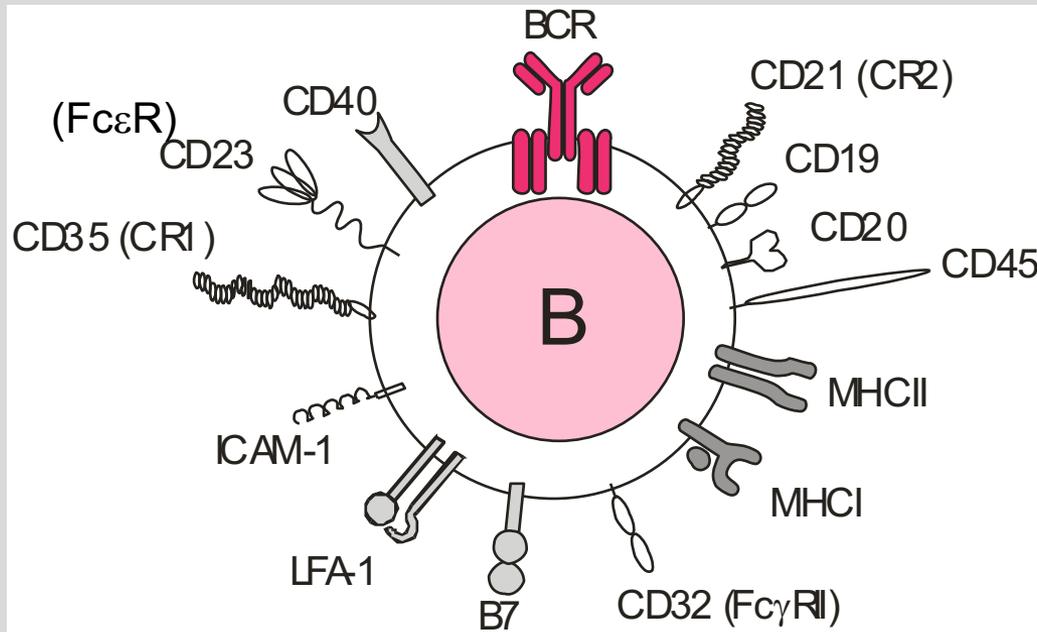
Phasen der humoralen Immunantwort



Antigen-induzierte klonale Proliferation

B-Zell-Aktivierung

Die wichtigsten Oberflächenmoleküle der menschlichen B-Zellen

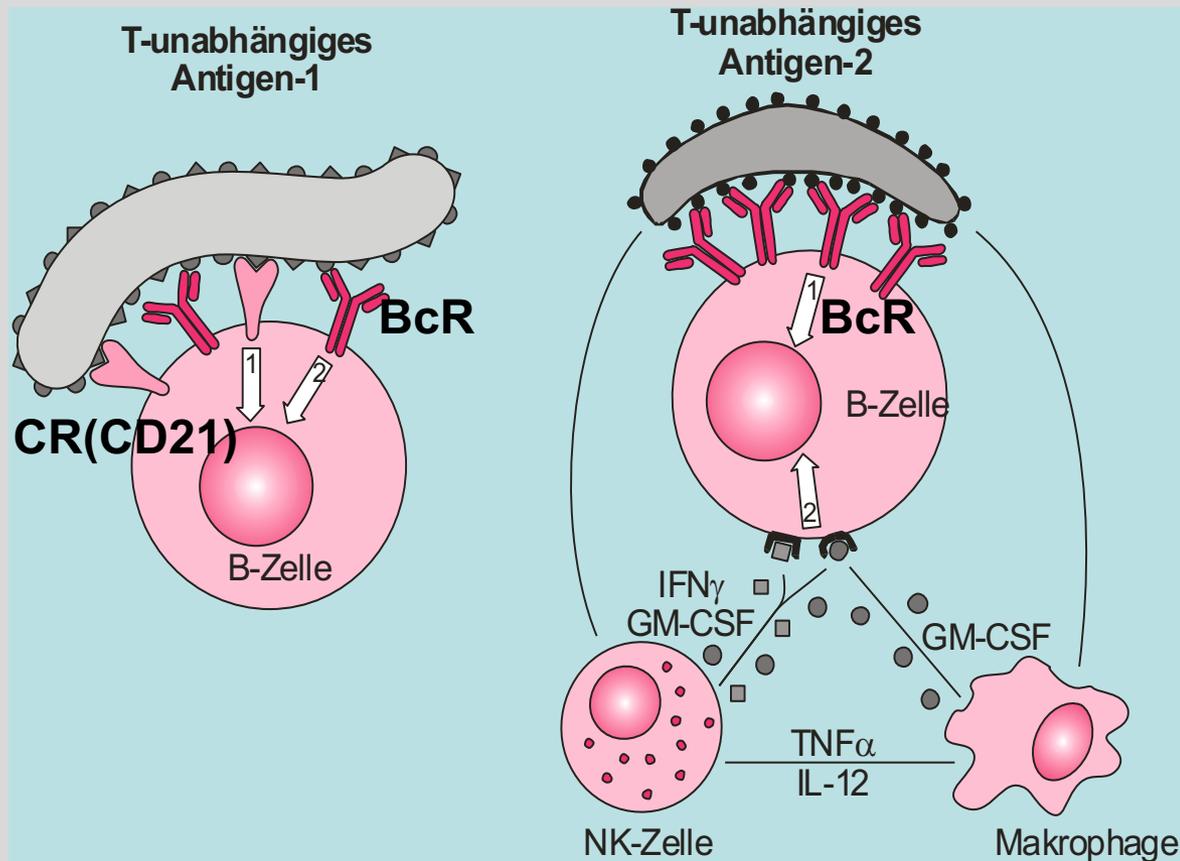


Reife (naive) B-Zellen tragen gleichzeitig IgM und IgD

Eigenschaften der T-Zell-abhängigen und unabhängigen Antigene

Typ:	T-abhängig	T-unabhängig
Chemisch	Proteine: verschiedene Epitope	Polymere: mit mehreren identischen Epitopen
Molekül:	Peptide: aus 5-6 Aminosäuren	Polysaccharide, Glycolipide, Nukleinsäure
Antikörperantwort in athymischen Mäusen	keine	vorhanden
Isotypen- Klassenwechsel	Ja (IgG, IgA, IgE)	Meistens kein (IgM)→ natürliche Antikörper
Affinitätsreifung	Ja	Keine
Gedächtnis-B-Zellen	Ja	Keine
Sekundäre Antwort	Ja	Keine

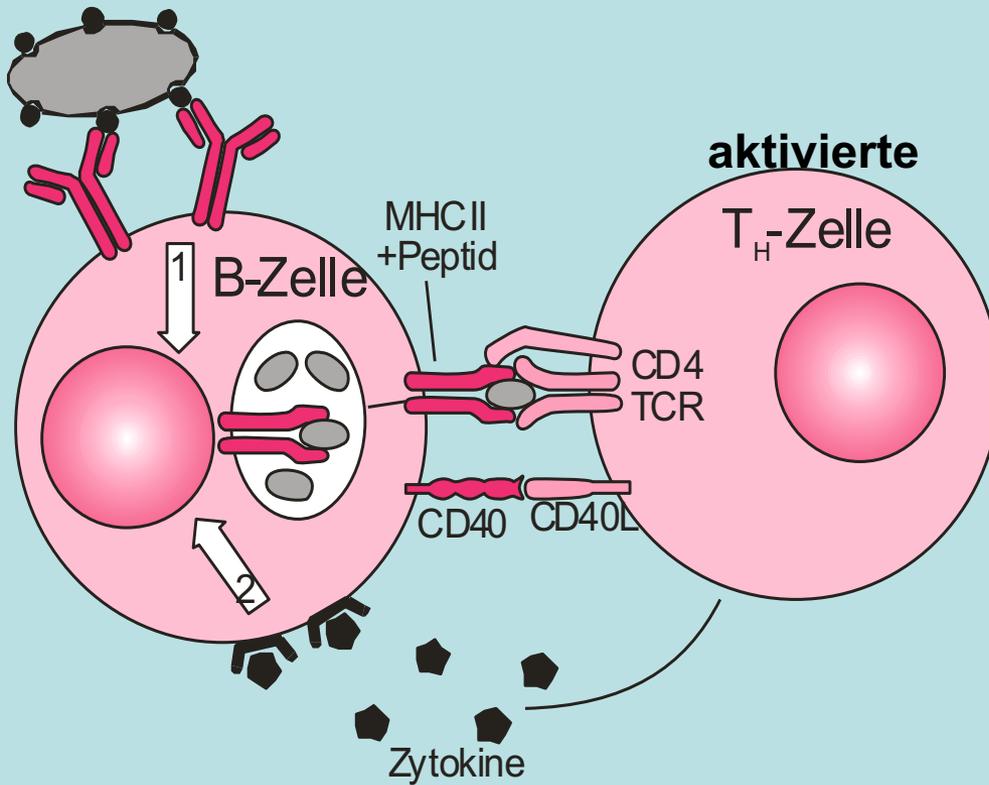
B-Zell-Aktivierung durch T-unabhängige (TI) Antigene



B1- und Marginalzonen-B-Zellen: in der Milz; lang-lebende; IgM > IgG;
(IgM $^{++}$ /IgD $^{+}$, CD21 $^{++}$, CD23 $^{+/-}$)

B-Zell-Aktivierung durch T-abhängige (TD) Antigene

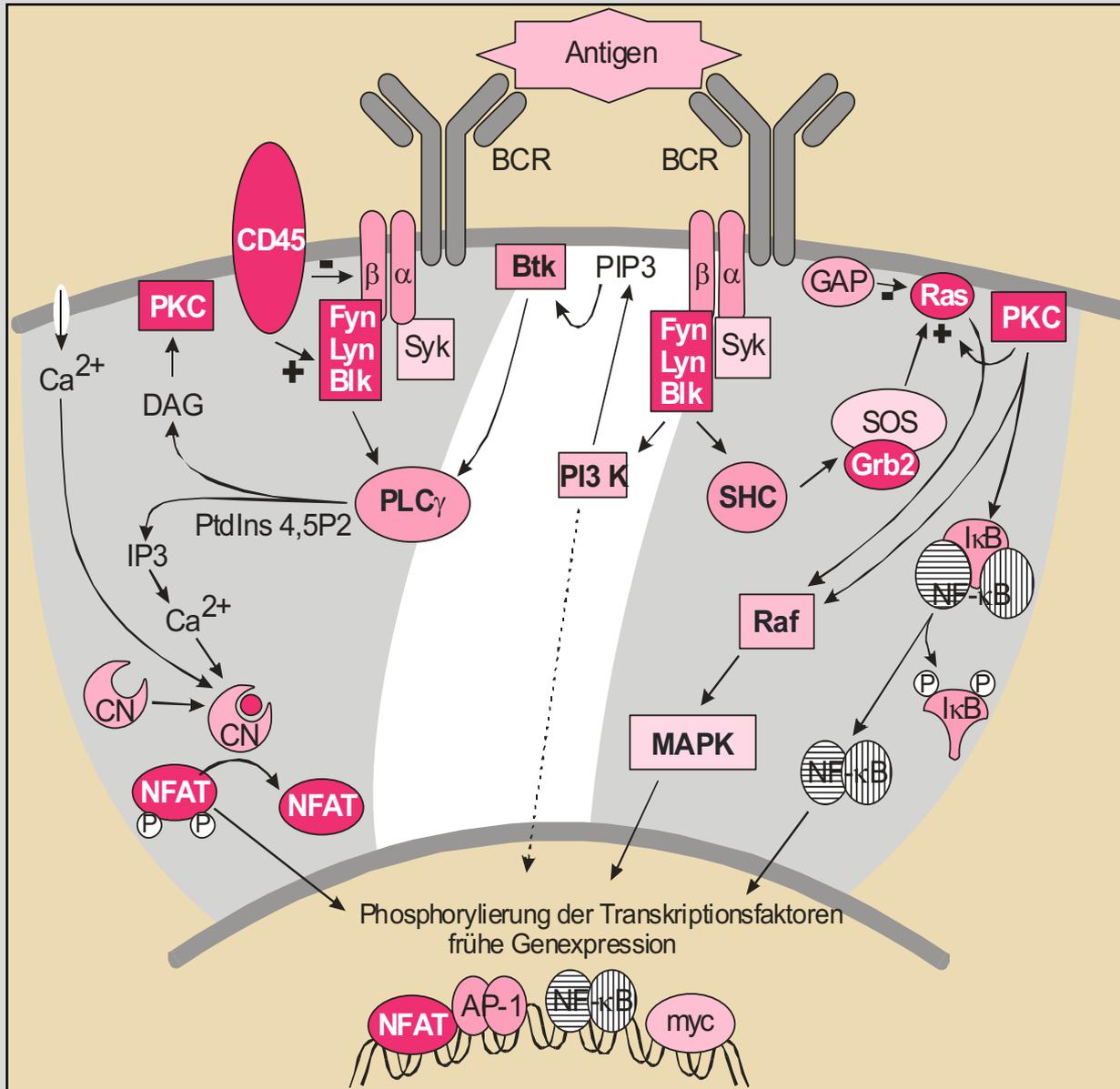
T-abhängiges
Antigen



Für B2-Zell-Aktivierung
sind zwei Signale nötig:

1. von Antigenrezeptor
2. von T-Helfer-Zellen

B-Zell-Rezeptor-Signalisierung



1. PTK-Aktivierung

2. Ca⁺⁺ Signal

3. Aktivierung der Transkriptionsfaktoren

4. Expression von Genen

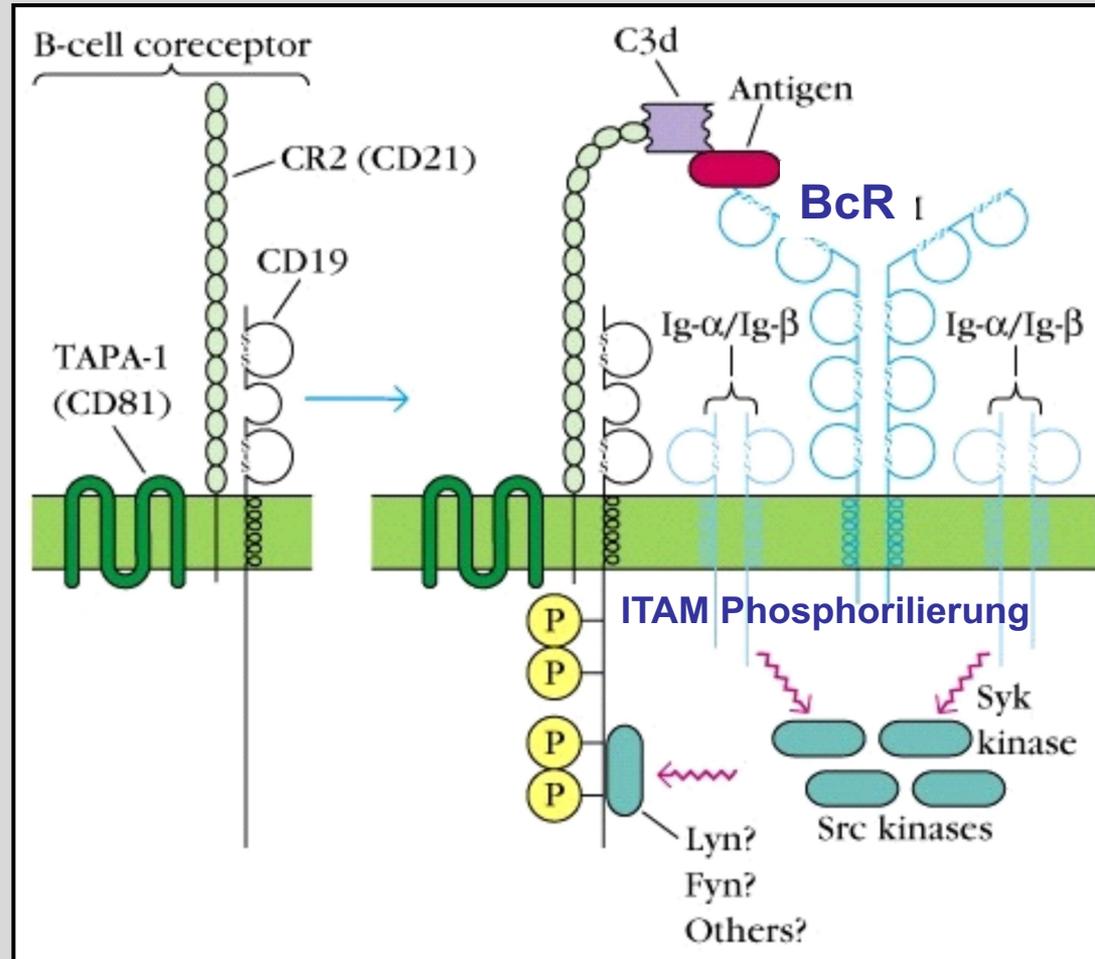
B-Zell-Korezeptoren

1. Aktivierung:

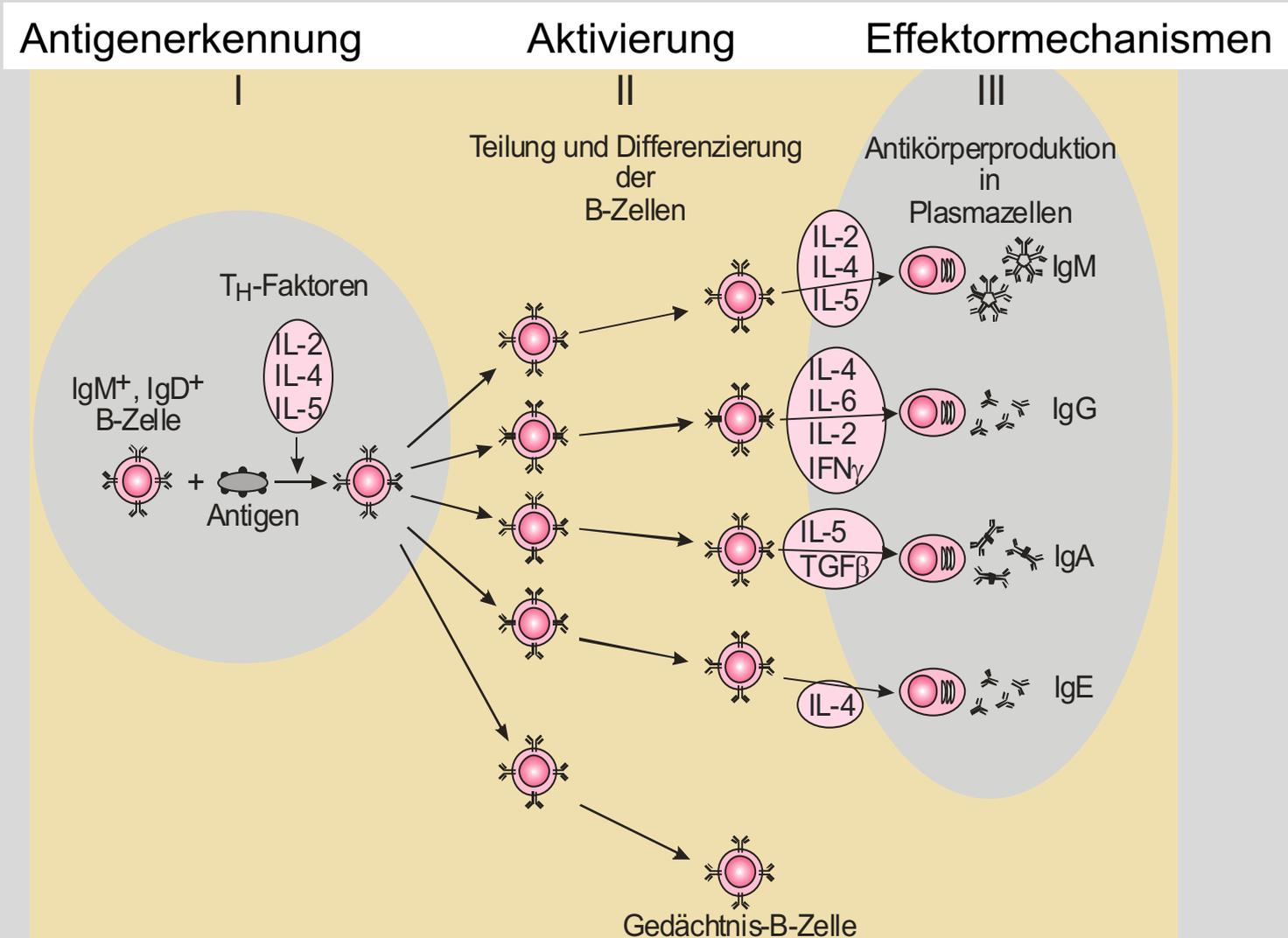
- Signal 1: BcR- Ig α/β
- Signal 2: Korezeptoren CD19, CD21, CD81 und Leu13 bilden ein tetrameren Korezeptor-Komplex

Inhibierende Korezeptoren:

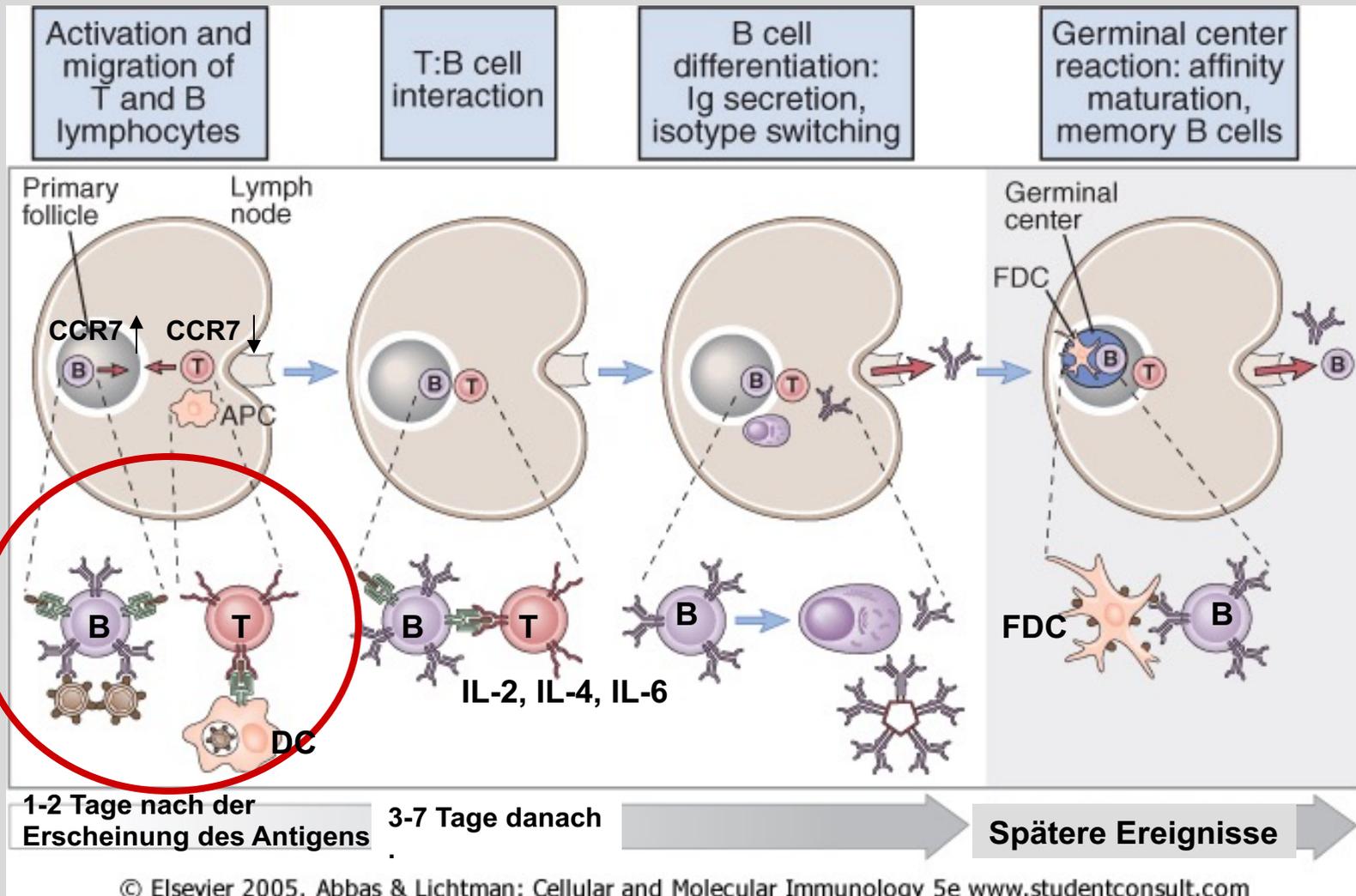
- CD22
- Fc γ RIIb



Stadien der B-Zell-Aktivierung = Die periphere B-Zell-Entwicklung



Gekoppelte Erkennung: Antigen-induzierte Aktivierung der T- und B-Zellen



Internalisierung des Antigen-BcR-Signal-Komplexes: B-Zelle = APC

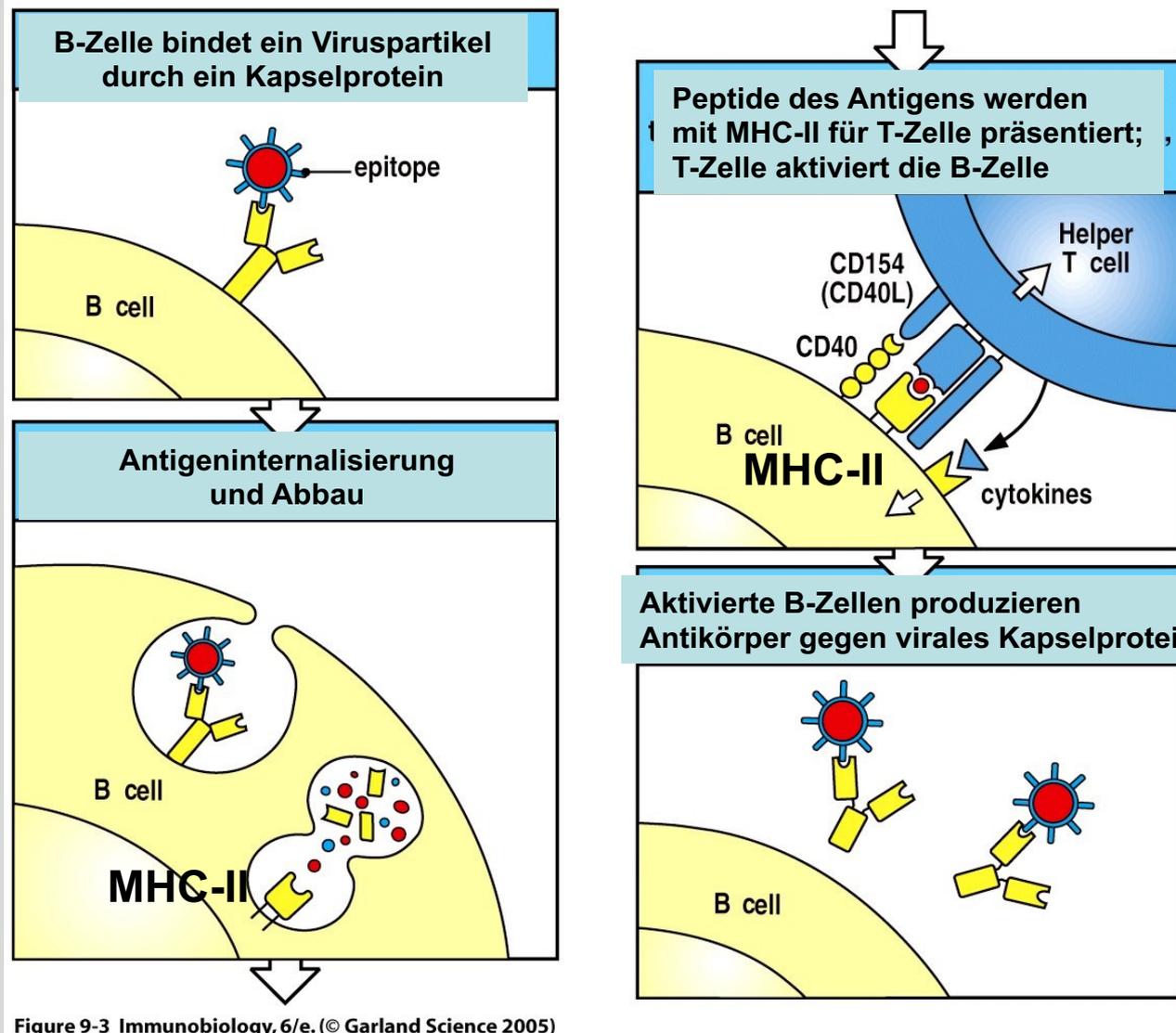
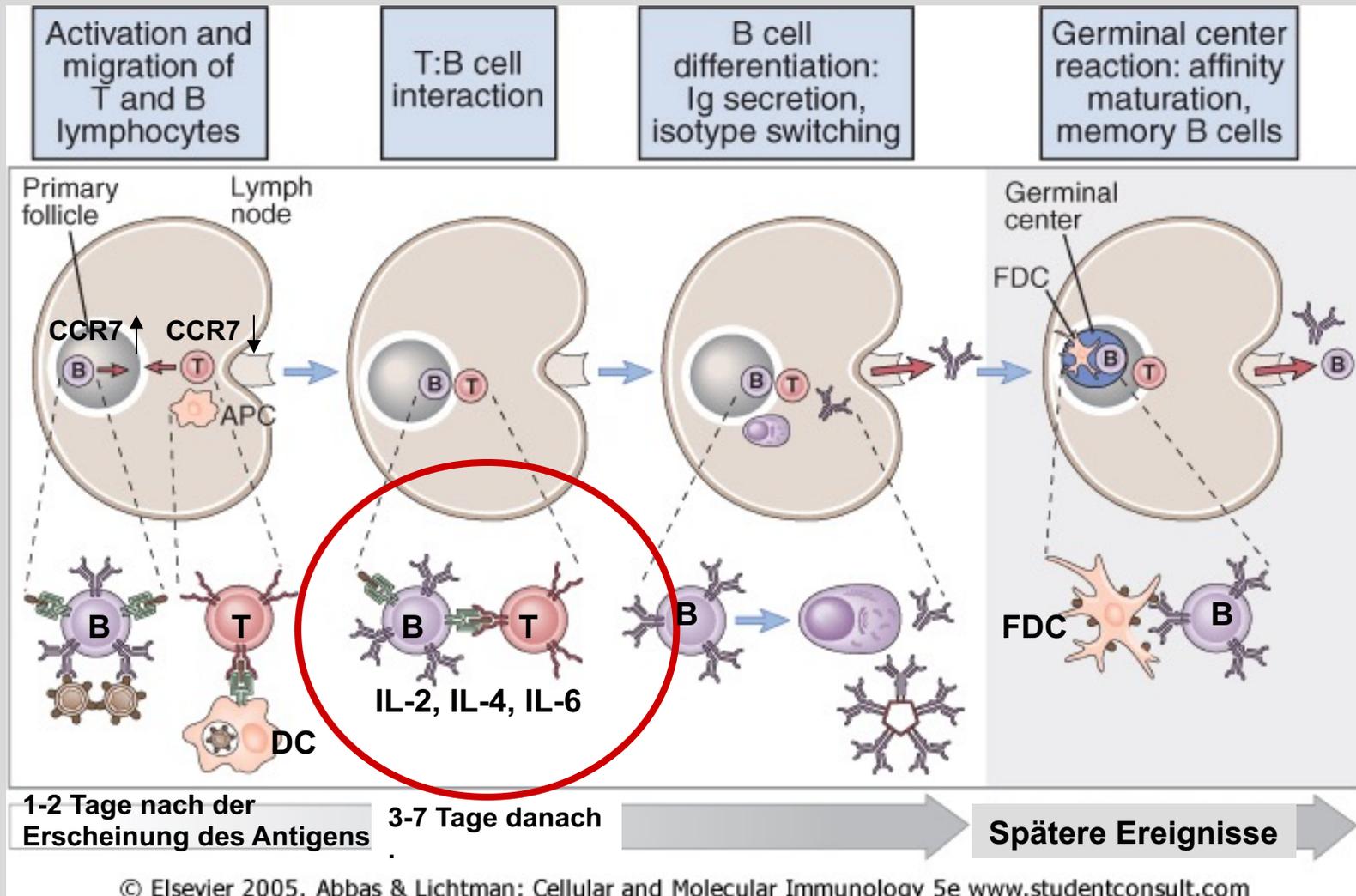


Figure 9-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Die Wechselwirkung zwischen Th- und B-Zellen (APC)

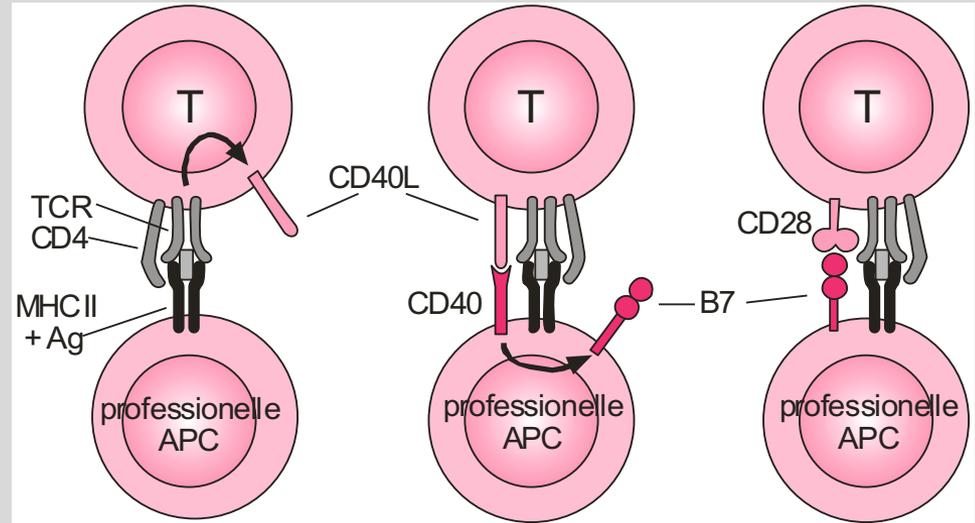


Die Wechselwirkung zwischen Th- und B-Zellen (APC) induziert die Expression der Korezeptoren: CD40L auf T-Lymphozyten, B7 auf APC-Zellen

Kontakt-abhängige Signale:

B-Zelle(APC)		T-Zelle
B7(CD80/86)*	-	CD28
CD40	-	CD40L*

→ **Exprimierung der Zytokinrezeptoren**

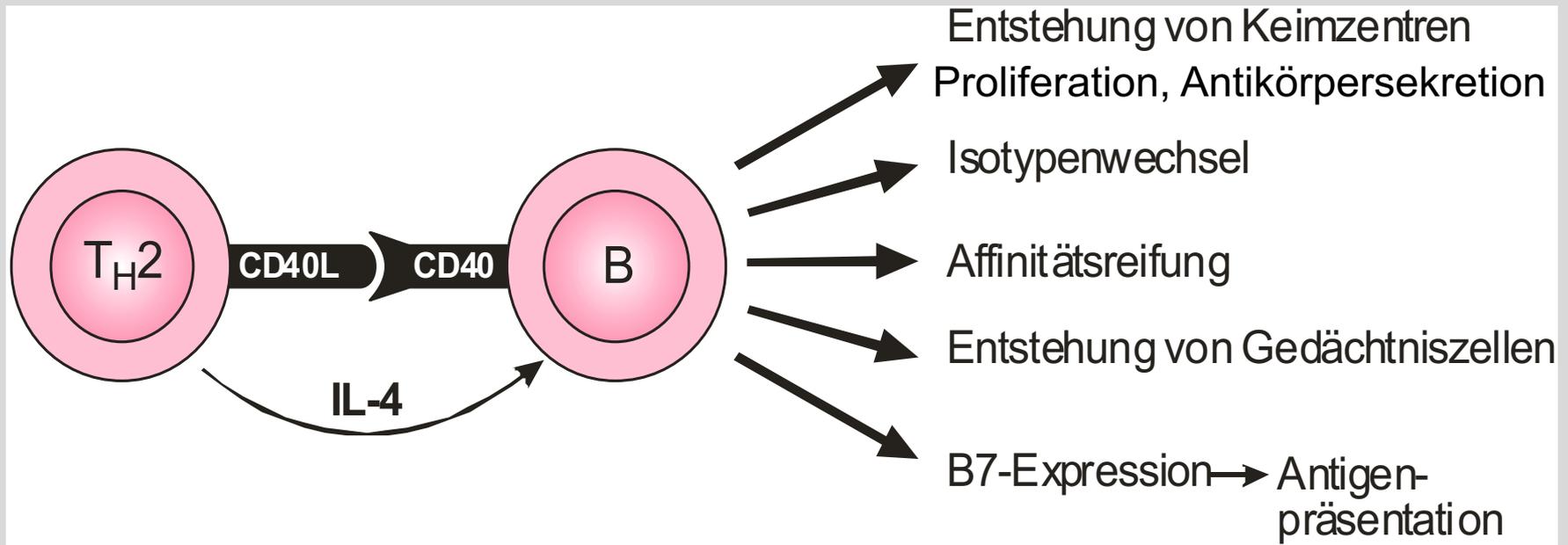


Signale der von Helfer-T-Zellen stammenden Zytokine:

IL-2, IL-4, IL-5

→ **Proliferation und Differenzierung**

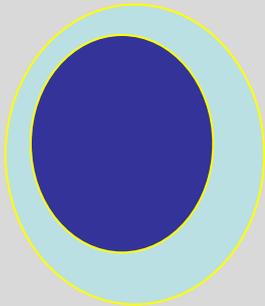
Funktionelle Folgen der Wechselwirkung zwischen CD40 und CD40L



Defekte der CD40-CD40L Signaltransduktion sind bekannte Ursachen für das **Hyper-IgM-Syndrom**

Folikulärer oder extrafollikulärer Weg: **Bcl-6 / Blimp-1 Verhältnis**

T/B-Zonegrenze



Aktivierte B-Zelle

Folikulärer Weg:

(Keimzentrumreaktion)

Bcl-6 ↑ : Blimp-1 Hemmung

PAX-5: XBP-1 Hemmung

Ergebnis: Centroblast

Extrafollikulärer Weg:

(Bildung eines Primärfokus)

Blimp-1 ↑: Hemmung den PAX-5 regulierte
Signalübertragungsmolekülexprimierung
(BCR, CD19, etc)

Ergebnis: Plasmoblast

Entstehung des Primärfokus= Extrafollikuläre-Reaktion

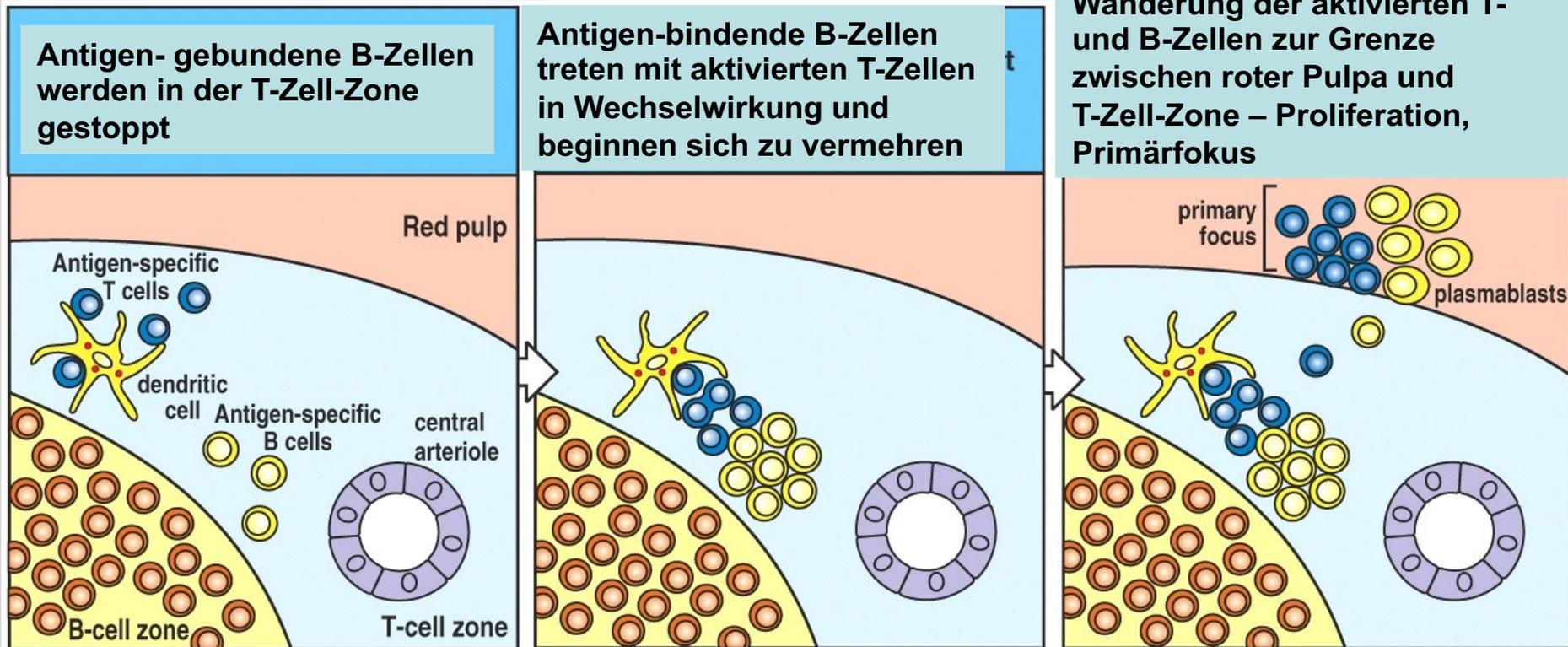


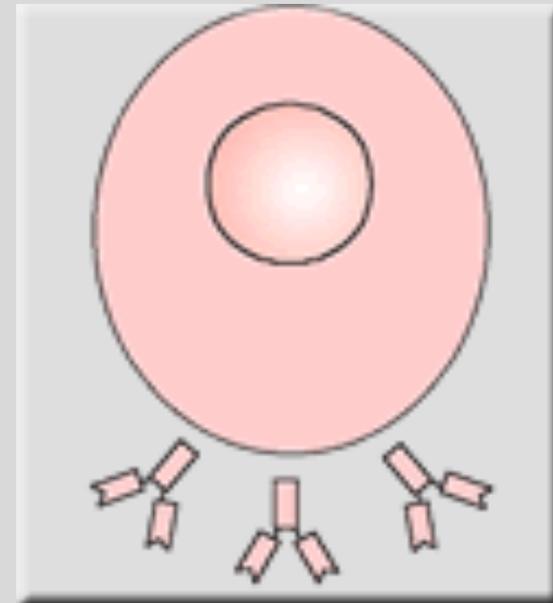
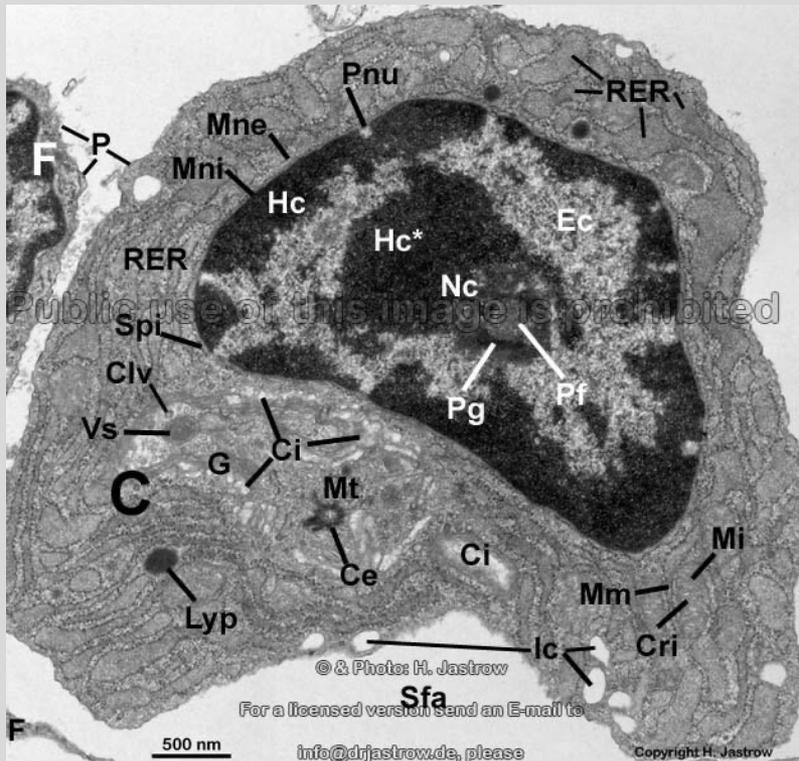
Figure 9-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Milz – marginale Zone verbindende Kanäle =
T-Zone/rote Pulpa Grenze

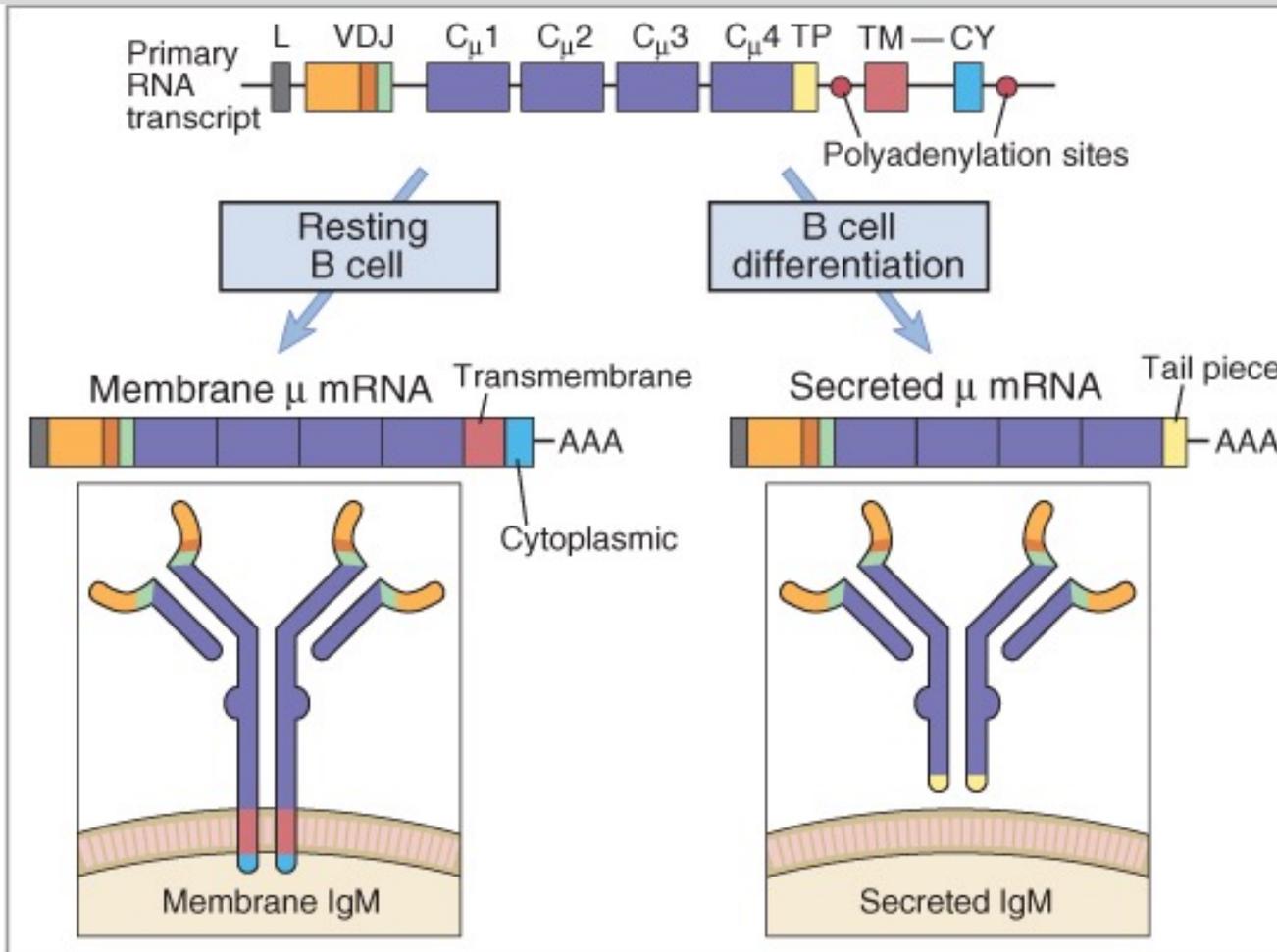
Lymphknoten – in den parafollikulären Zonen

→ **kurzlebende IgM-sezernierende Plasmazellen**
→ **Erste Abwehr gegenüber dem stimulierenden Antigen**

Plasmazellen sind die letzten irreversiblen Differenzierungsformen der B-Zellen



Plasmazellen sezernieren lösliche IgM



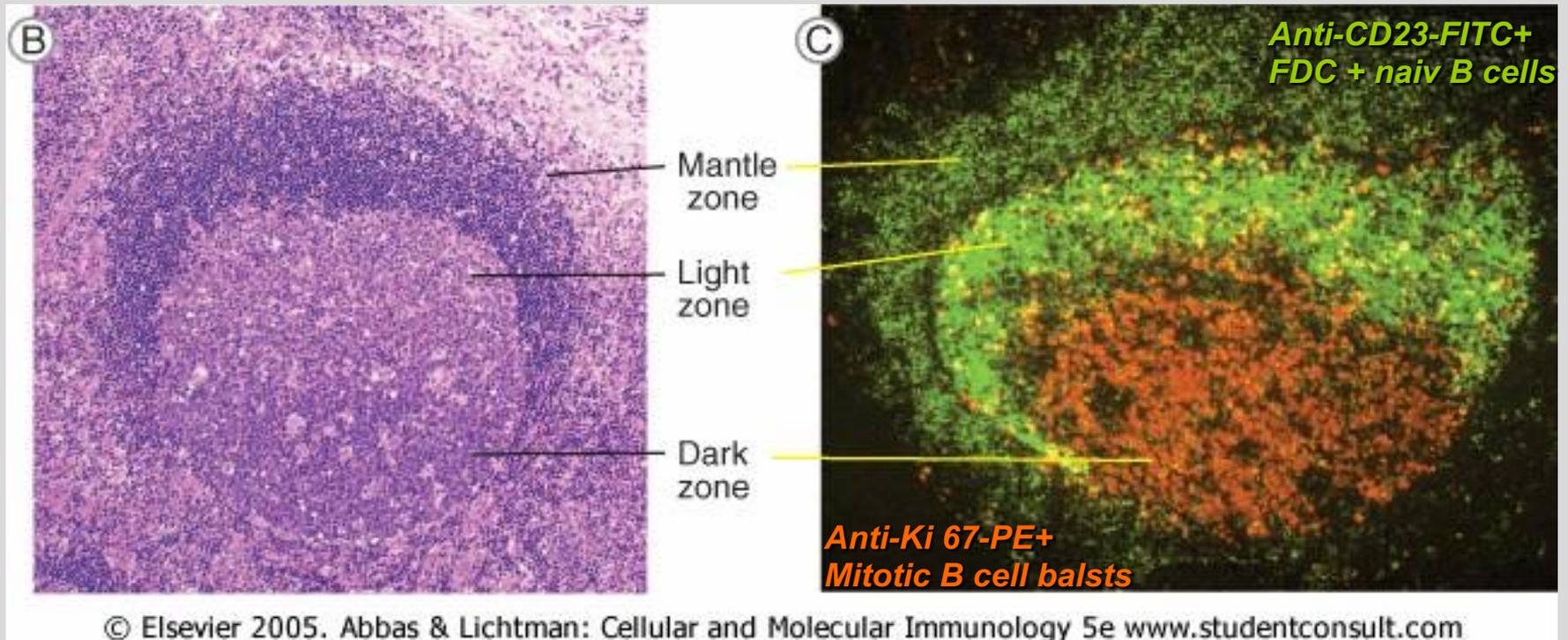
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Wenn B-Zellen sich in Plasmazellen umwandeln, wird eine lösliche IgM produziert.

Keimzentrum-Reaktion:

- **Hauptsächlich proliferierende B-Zellen (Zentroblasten, Zentrozyten), ~10 % T-Zellen, follikuläre dendritische Zellen (FDZ)**
- **Proliferation**
- **Affinitätsreifung - somatische Hypermutation**
– V-Gene
- **Isotypenwechsel** – C-Gene der schweren Kette

Sekundärfollikel mit Keimzentrum



Dunkle Zone: Zentroblasten → intensive Vermehrung - **somatische Hypermuation**

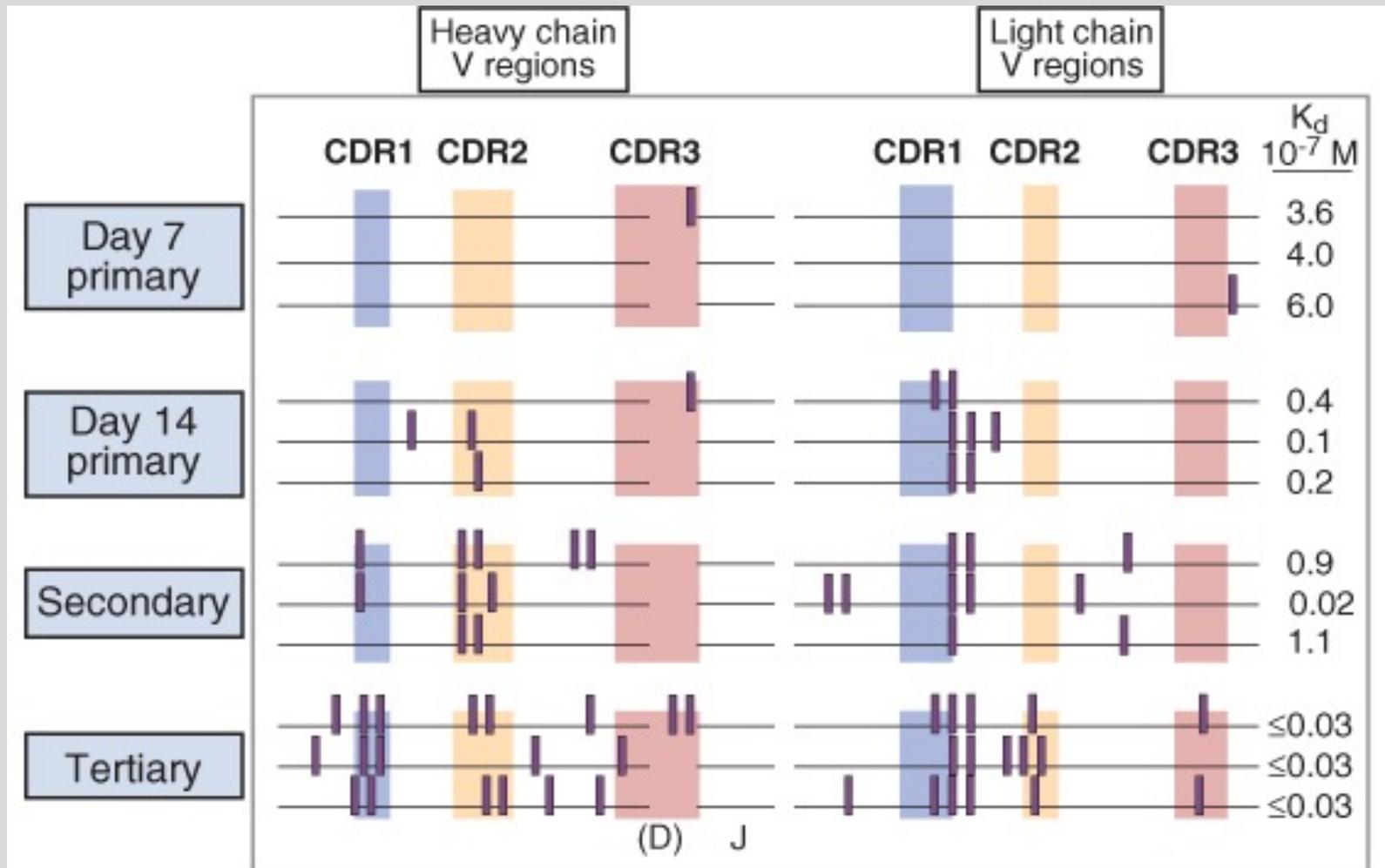
Helle Zone: Zentrozyten → verminderte Vermehrung - **Affinitätsreifung**

Bildung von Keimzentren-B-Zellen

Dunkle Zone: Zentroblasten

- Intensive Proliferation (6-8 Stunden)
- Zelloberflächen-Ig ↓
- Somatische Hypermutation – V-Region
Genpunktmutationen - 1/1000 Basen / Teilung
—————→ Veränderung von einigen
Aminosäuren in hypervariabler Region
—————→ Veränderte BcR- Affinität

Genpunktmutationen in Ig-variablen Regionen = somatische Hypermutation



Keimzentrum-Reaktion: Affinitätsreifung

Helle Zone: Zentrozyten

- Teilung ↓
- Zelloberflächen-Ig↑
- FDZ, Helfer-T-Zellen
- **Affinitätsreifung**: Selektion der Zentrozyten auf Grund ihrer BcR-Affinität (Ag auf FDZ)
 - hohe Affinität – überleben
 - niedrige Affinität – Apoptose

Ergebnis:

Die BcR-Affinität auf überlebenden Zentrozyten ist durchschnittlich erhöht.

Folikuläre dendritische Zelle 1.

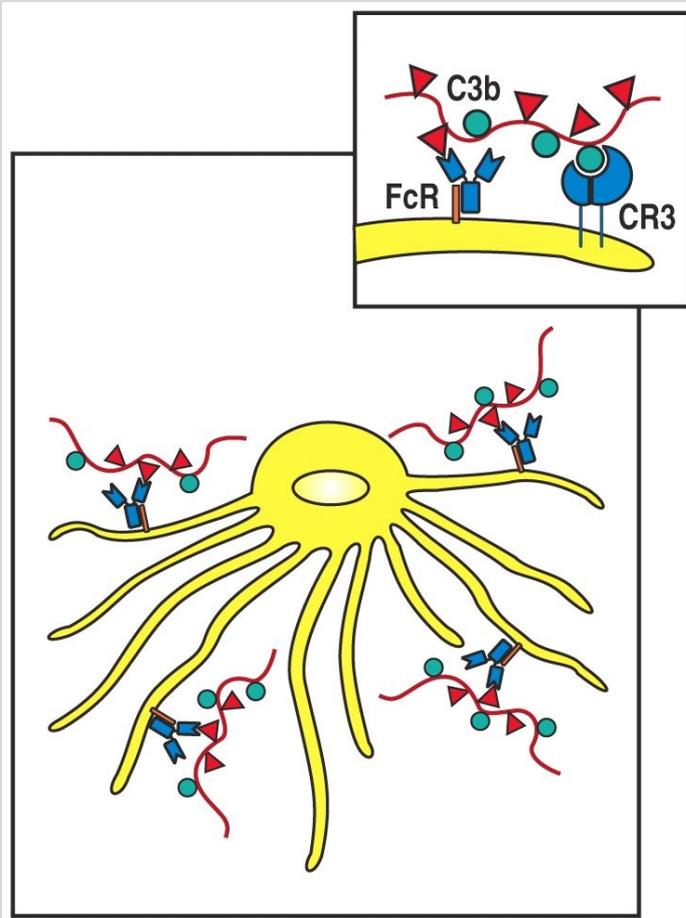


Figure 9-14 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Szákal et al., 1985

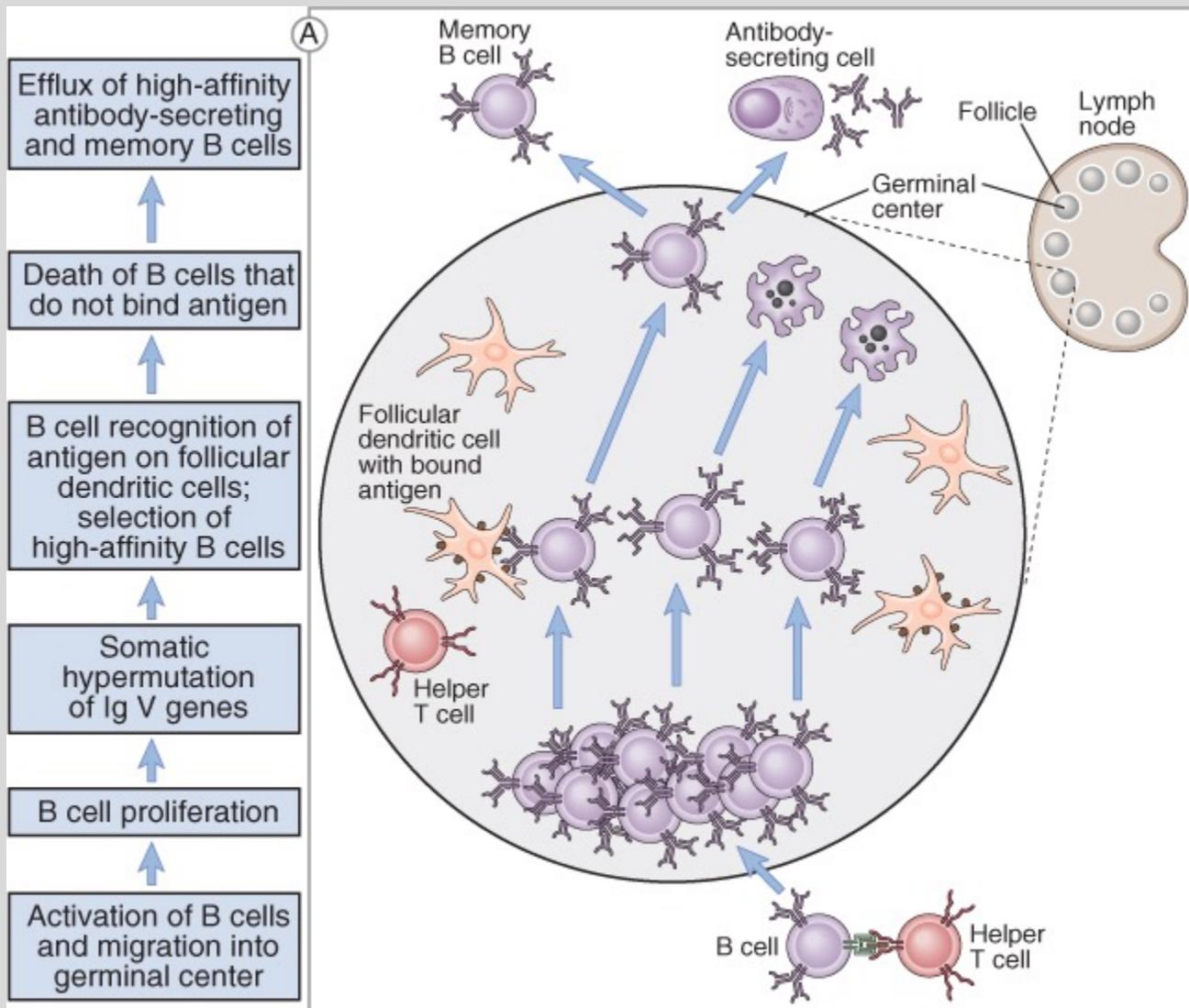
Follikuläre dendritische Zelle 2.

- Unbestimmter Ursprung (*haematopoetisch oder lokale mesenchymale*)
- Nicht-phagozytierend, nicht-adhärenent
- Phenotypenmarker: CD21/35, Fc γ R, induzierbares VCAM-1
- CXCL13-Produktion → B-Zellanziehung

Funktion:

- Lang anhaltende Speicherung der Antigene in Immunkomplexen (*Antikörper/Komplement*) – IKKOSOMA - Zentrozytenbindung
- Zellulärer Vermittler der B-Zell-Selektion in Keimzentrum-Reaktion
- Mögliche Beteiligung im immunologischen Gedächtnis

Selektion spezifischer B-Zellen



Isotypenwechsel

= C-Gene der schweren Kette umwandeln

Mäusliche und menschliche Ig schwere Kette konstante Genregionen:

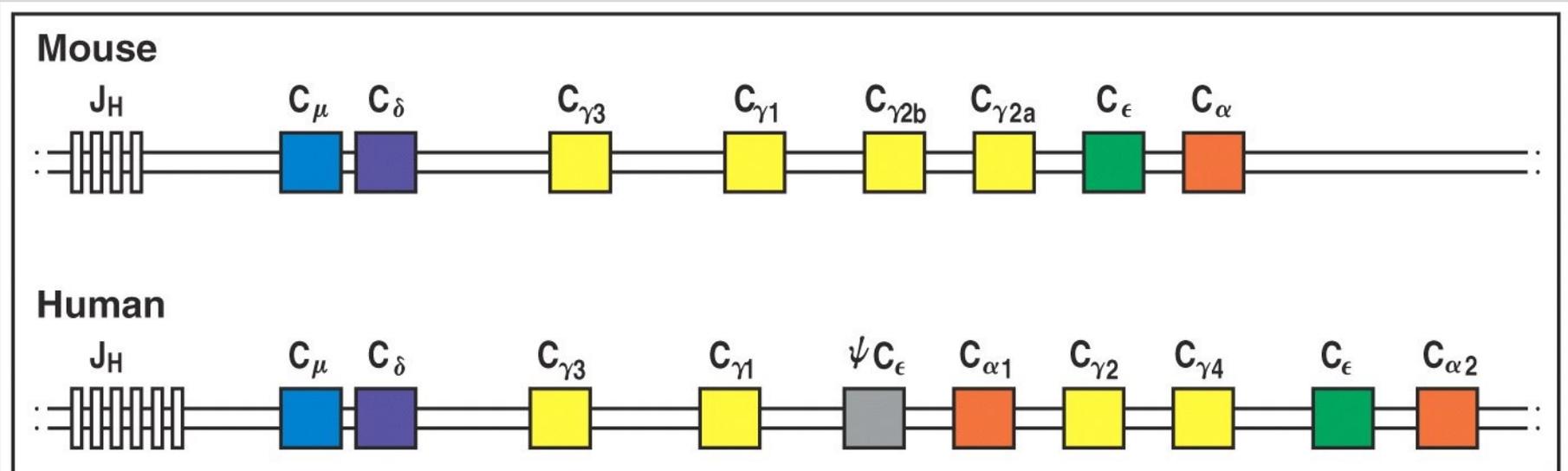


Figure 4-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Klassenwechsel-Rekombination

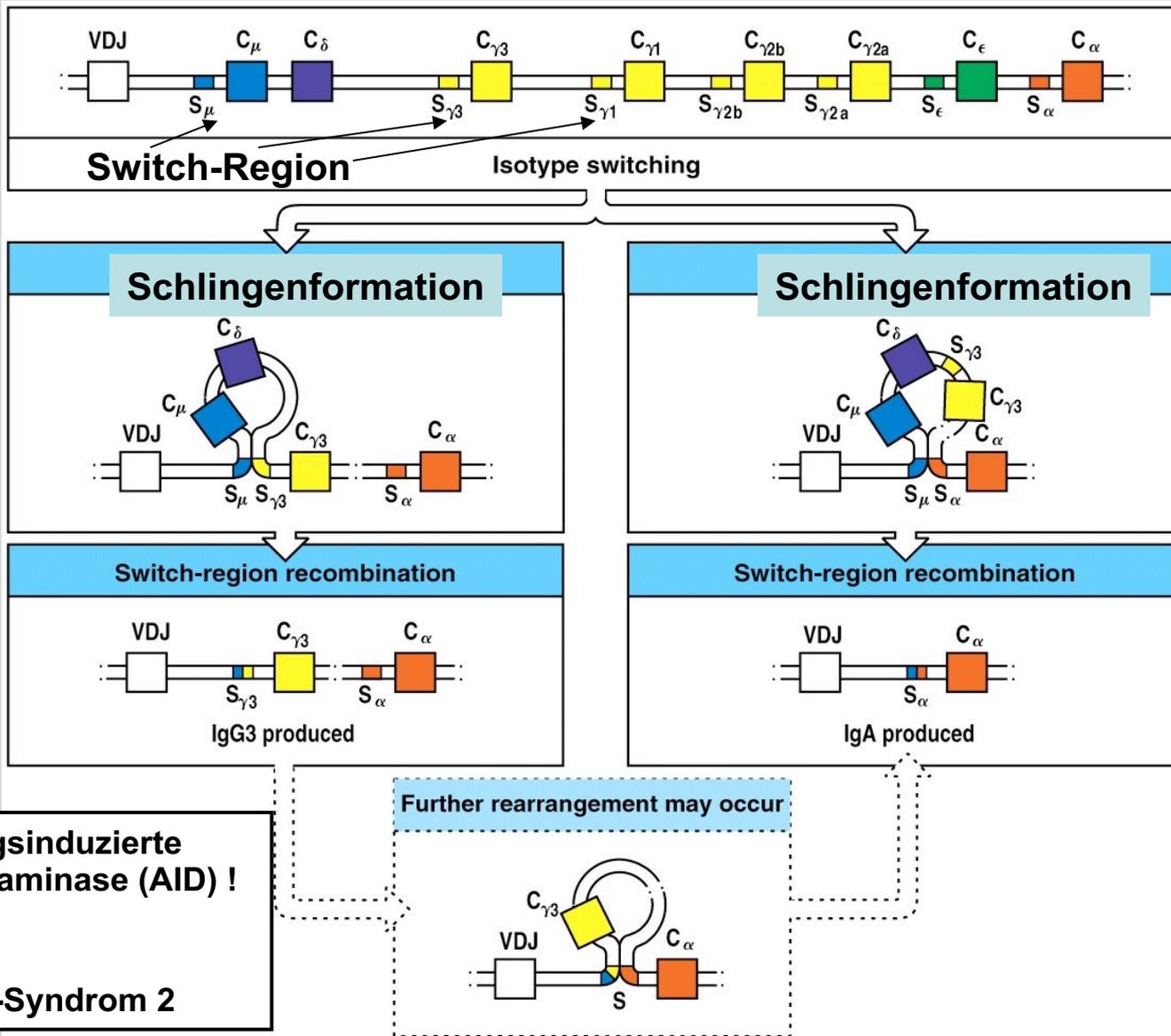


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Regulierung des Isotypenwechsels

Rolle von Zytokinen bei Regulierung des Isotypenwechsels

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Induktion

Hemmung

3 Signale:
 - Antigen
 - Zytokine
 - CD40

Wichtigste Schritte der humoralen Immunantwort

- Helfer-T-Zellen erkennen MHC-II gebundene Antigenpeptide auf DC und bilden membranständige (Adhäsions-) und sezernierte Moleküle (Zytokine)
- Aktivierte Helfer-T-Zellen aktivieren B-Zellen, die dasselbe Antigen erkennen → **Bildung eines Primärfokus**
- Aktivierte B-Zellen wandern zu den Follikeln und bilden **Keimzentren**
- Proliferation der B-Zellen (Zentroblasten)
- Differenzierung – somatische Hypermutation → Selektion der B-Zellen (Zentrozyten) mit hochaffinem BcR = Affinitätsreifung
- Th - Zytokine steuern Isotypenwechsel in den B-Zellen
- Überlebende B-Zellen des Keimzentrums entwickeln sich entweder zu Plasma oder Gedächtniszellen.

Zusammenfassung

Immunologisches Gedächtnis ist ein T-abhängiger Prozess

	T-abhängig	T-unabhängig
Affinitäts- reifung	+	-
Isotypen- wechsel	+	beschränkt
Gedächtnis	+	-

PRIMÄRE B-ZELL-REIFUNG

SEKUNDÄRE B-ZELL-REIFUNG

Antigenunabhängig

I. Knochenmark

Hämatopoetische Stammzelle

Lymphatischer Präkursor

Reife, naive B-Zelle

II. Milz

Transitionelle B-Zelle

Marginale Zone B-Zelle (IgM⁺⁺/IgD^{+/-}, CD21^{+/-}, CD23^{+/-})

Follikuläre Präkursor-B-Zelle

Antigenabhängig

III. Lymphknoten

Follikuläre B-Zelle (B2)
(IgM⁺⁺/IgD⁺⁺, CD21⁺⁺, CD23⁺⁺)

Antigen

Extrafollikuläre Reaktion

kurzlebende Plasmazelle

IgM Produktion

Zentrum-Germinativum-Reaktion

1. Zentroblast
2. Zentrozyt

Affinitätsreifung
(somatische
Hypermutation)
Isotypenwechsel
(RAG 1 / 2)

langlebende Plasmazelle
(einige Monate)
IgG/A/E-Produktion

Gedächtnis-B-Zelle
(einige Jahre)

Rezirkulation:
Lymphknoten –
Blut - Milz