

Grundlagen der Immunologie

10. Vorlesung

Erster Schritt der spezifischen Immunantwort:

**T und B-Zell-Aktivierung, Signaltransduktion
T-Zell-Polarisierung**

I. Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

Antigenerkennung



Aktivierung, Differenzierung



Effektorfunktionen

Die entzündliche und spezifische Immunantwort ist örtlich und zeitlich getrennt

2.

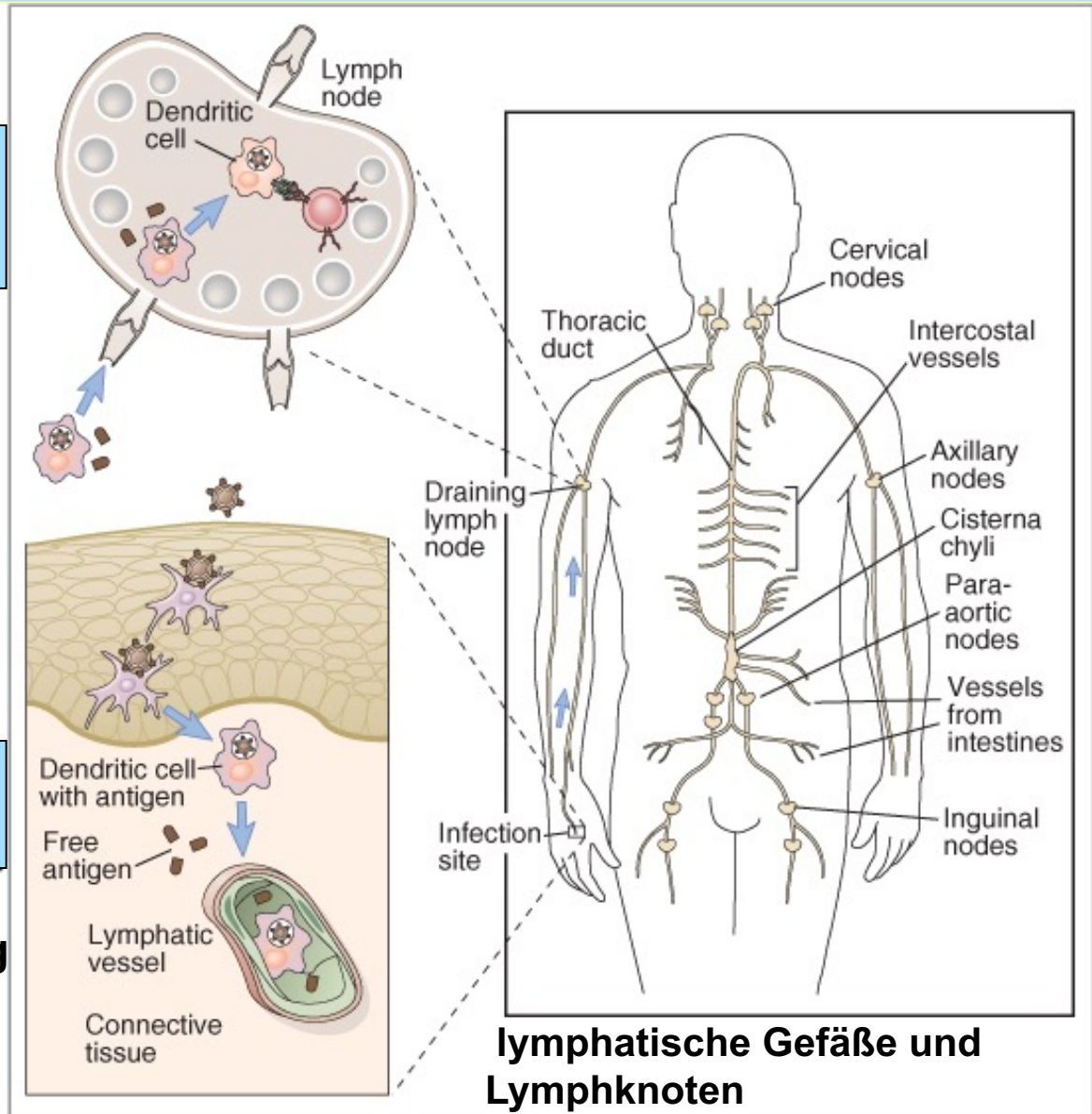
Antigen-
presentation und
T-Zell-
aktivierung



1.

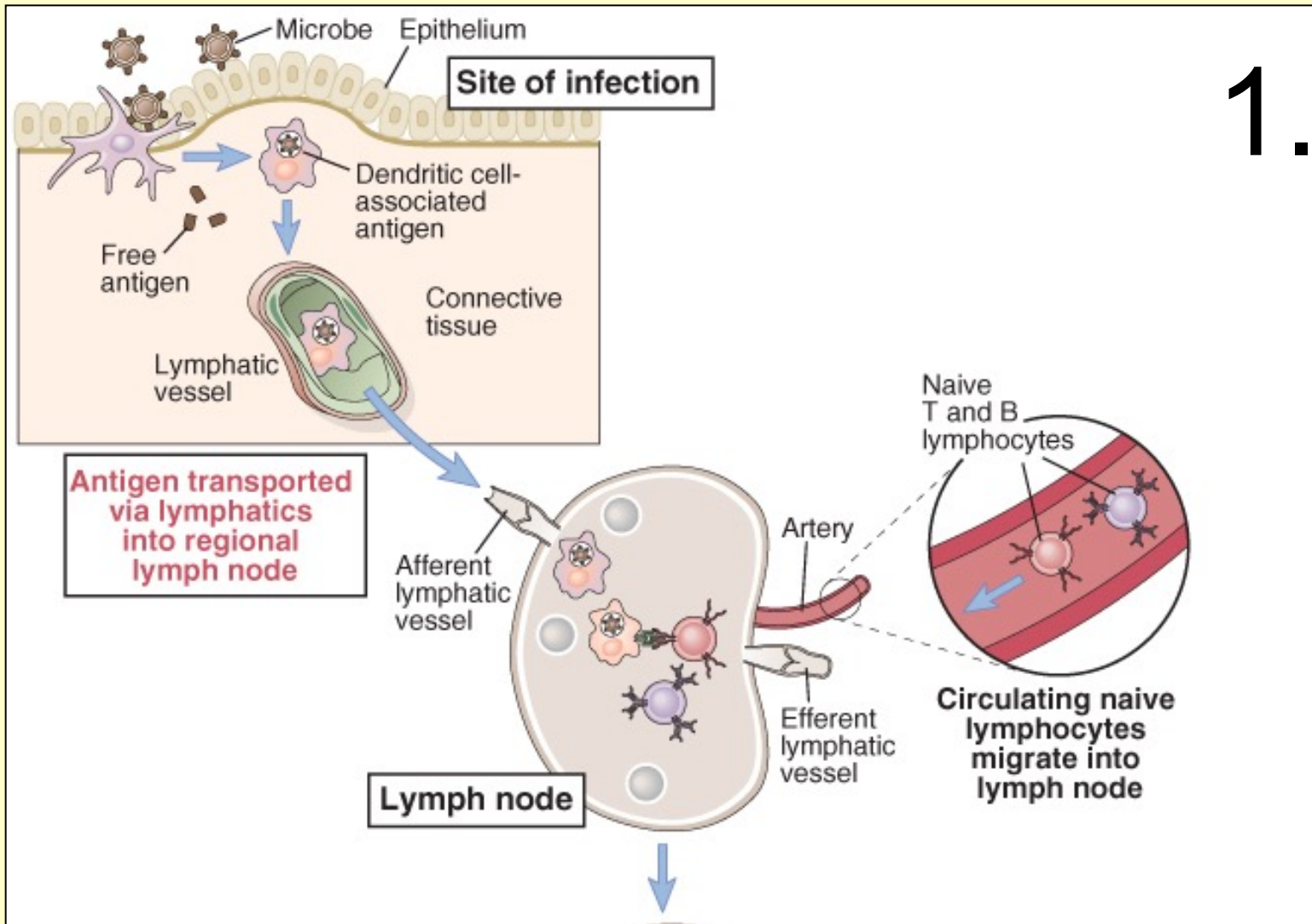
Antigen-
Aufnahme und
Transport

Entzündung



Hauptschritte der Immunantwort

1.



Activation of naive lymphocytes and differentiation into effector and memory lymphocytes

Effector T lymphocytes

Effector B lymphocytes (plasma cells)

Secreted antibodies

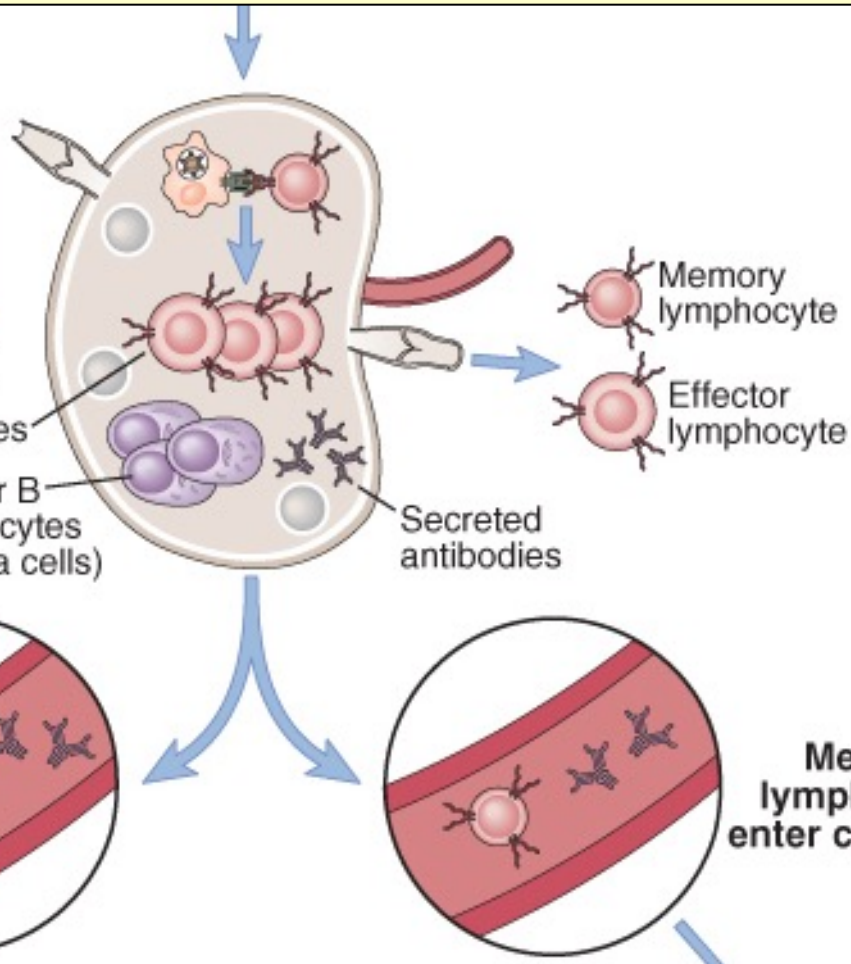
Memory lymphocyte

Effector lymphocyte

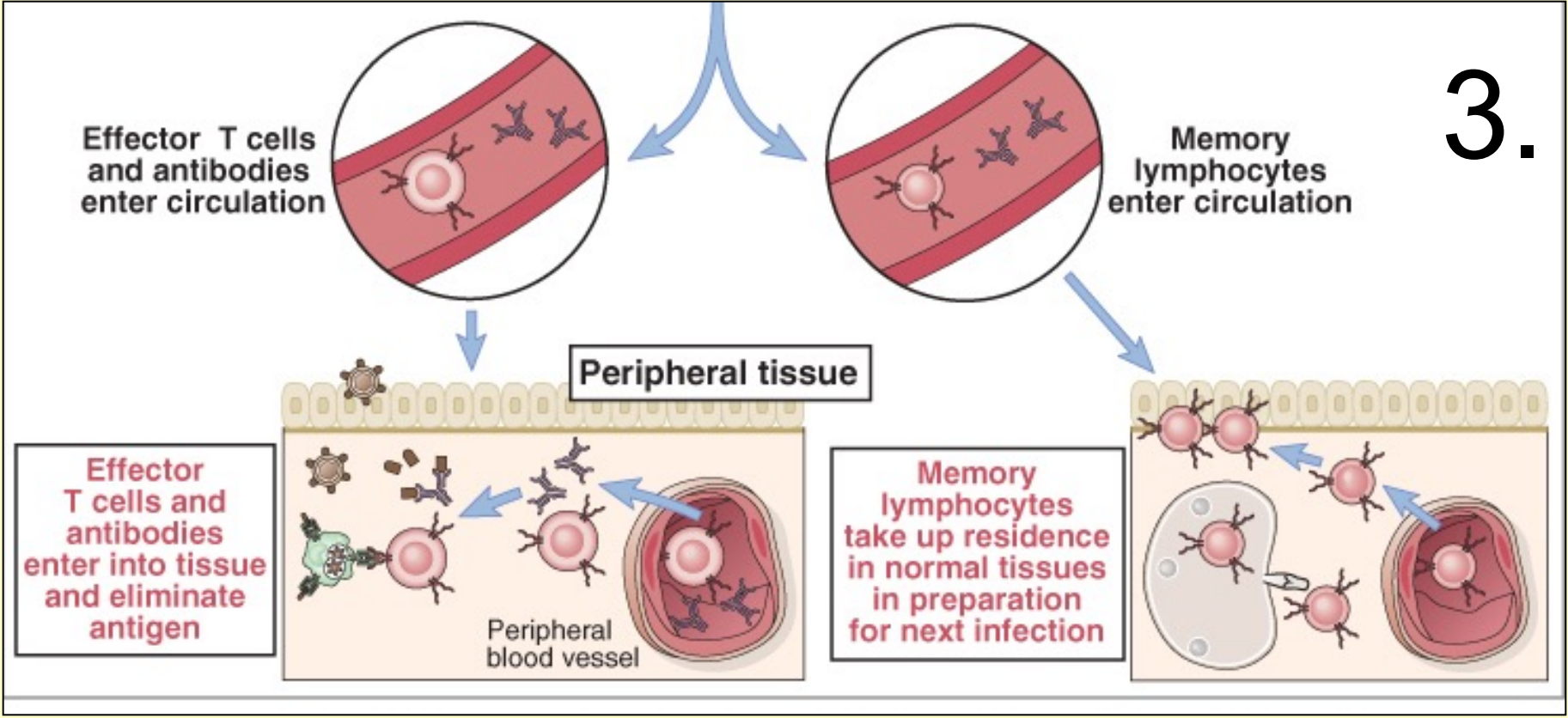
Effector T cells and antibodies enter circulation

Memory lymphocytes enter circulation

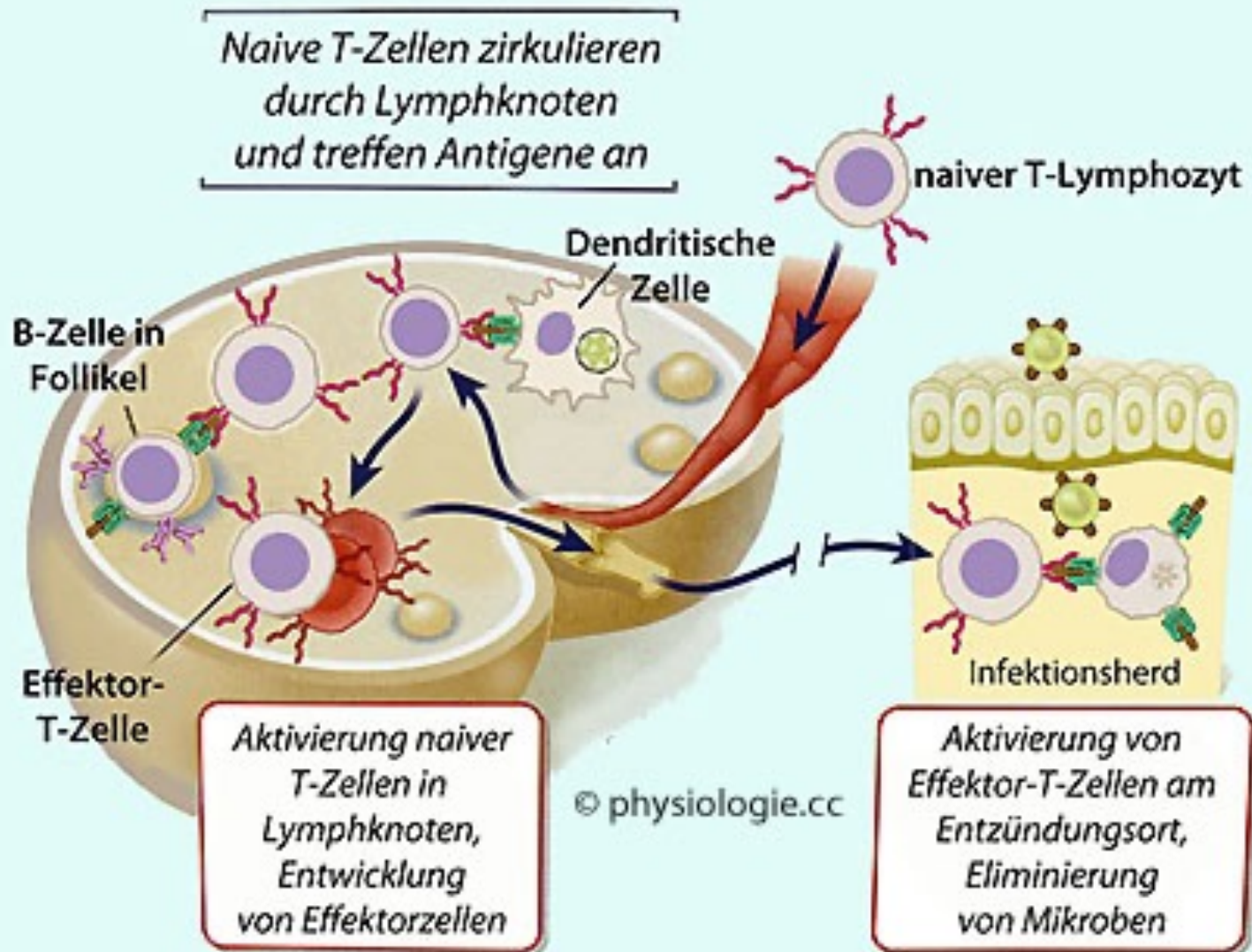
2.



3.



Aktivierung von T-Zellen



II. Antigen Transport

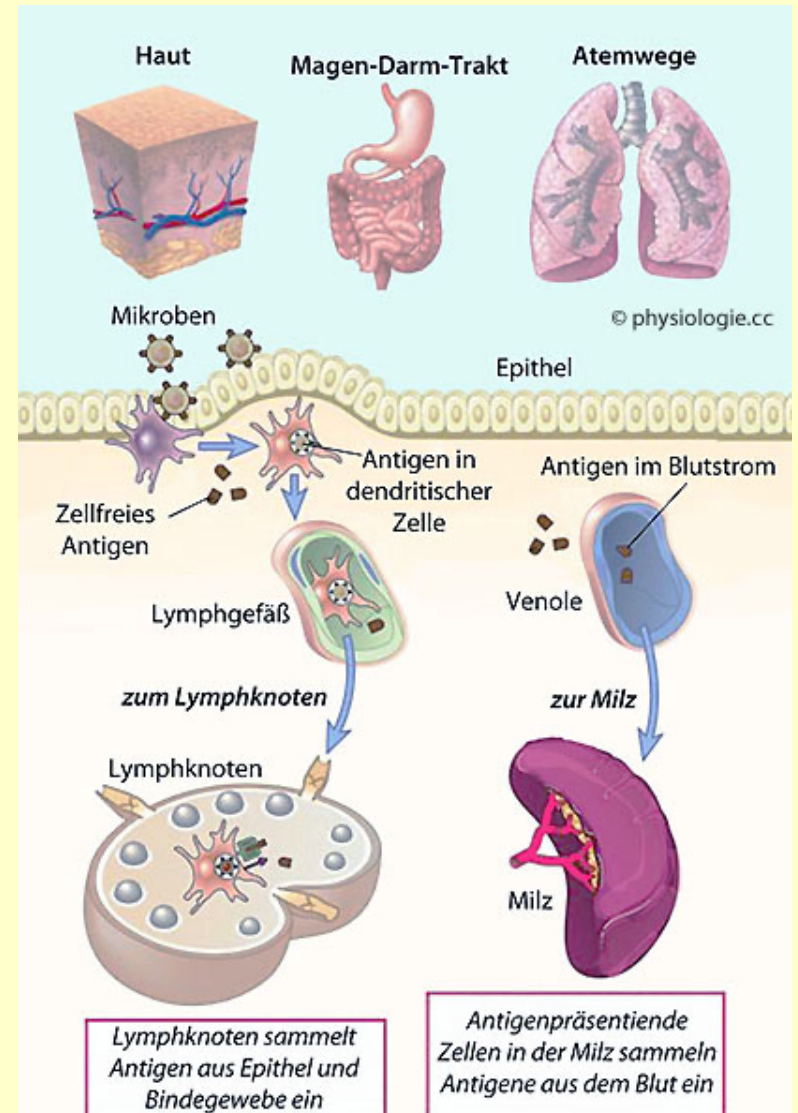
Naive T-Zellen treffen sich während ihrer Wanderung durch die peripheren Lymphorgane mit Antigenen

Wie kann das Antigen in die sekundären lymphatischen Organe gelangen?

Transport der Antigene

Antigene werden entweder "vor Ort" von dendritischen Zellen in Haut und Schleimhäuten erkannt, aufgenommen und zu regionalen Lymphknoten transportiert (auch freie Antigene können über lymphatische Gefäße hierher gelangen).

Antigene, die es direkt in die Blutbahn schaffen, werden von dendritischen Zellen der Milz abgefangen



Antigentransport in die sekundären lymphatischen Organe / Gewebe

Dendritische Zelle – **prozessiertes Antigen**

1. Peripherie – Antigenaufnahme + Prozessierung
2. Wanderung in die T-Zell-Zone der sekundären lymphatischen Organe / Gewebe (afferente Lymphgefäße)
3. Antigenpräsentierung auf MHC-II für T-Zelle in den sekundären lymphatischen Organen / Geweben (Lymphknoten, Milz)

Natives Antigen - gelangt mit Lymphe in die umliegenden Lymphknoten
- mit Blut in die Milz

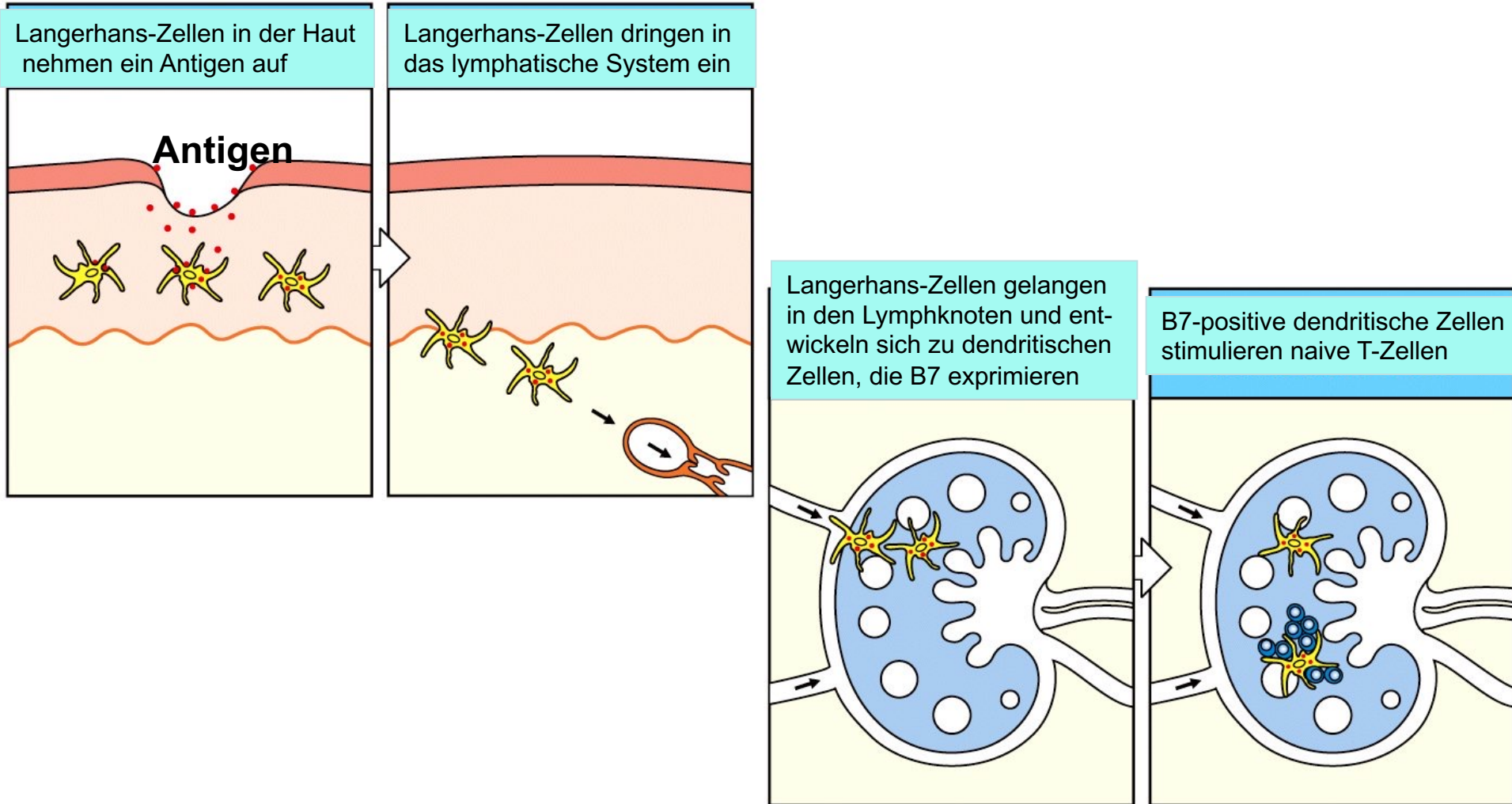
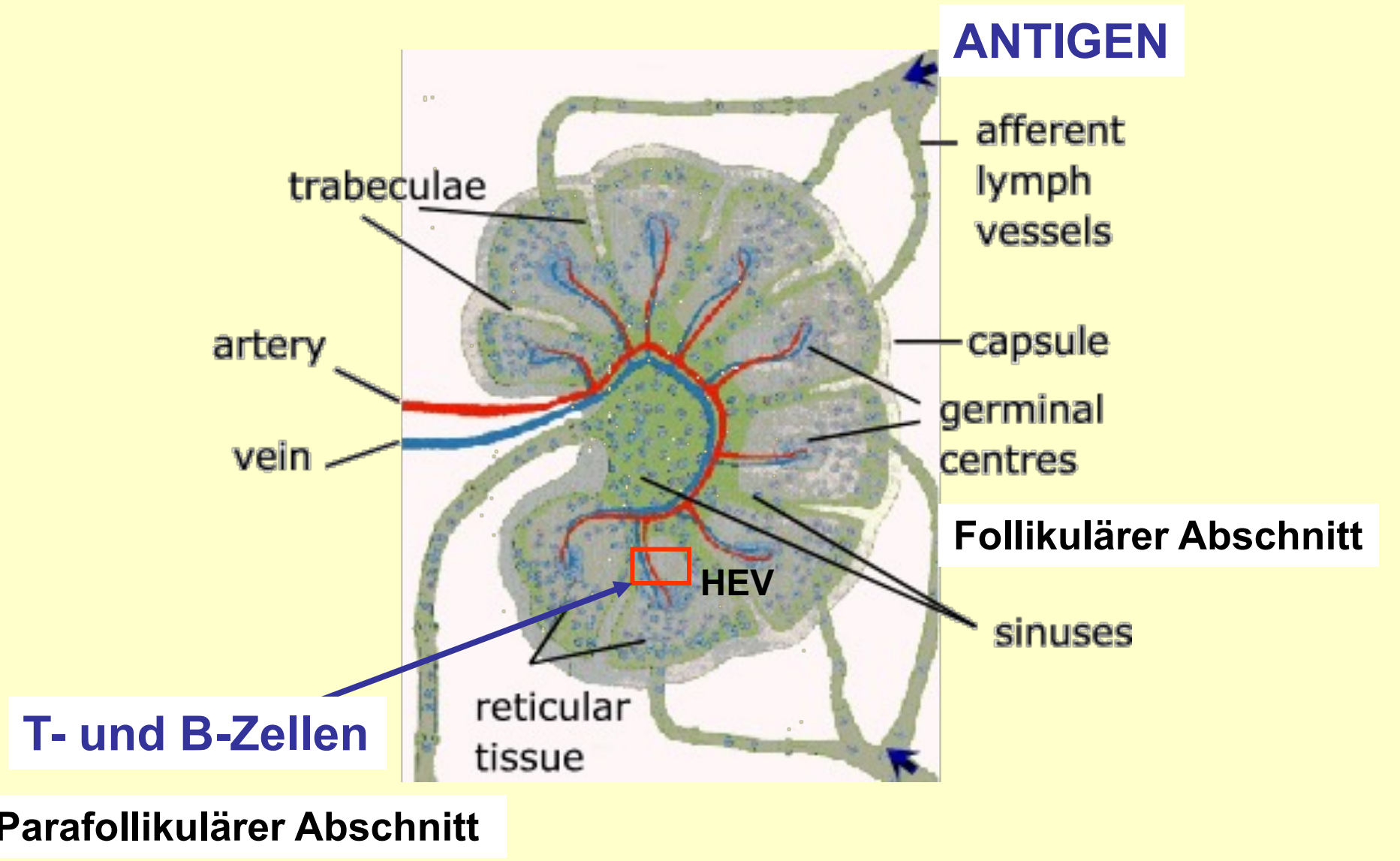
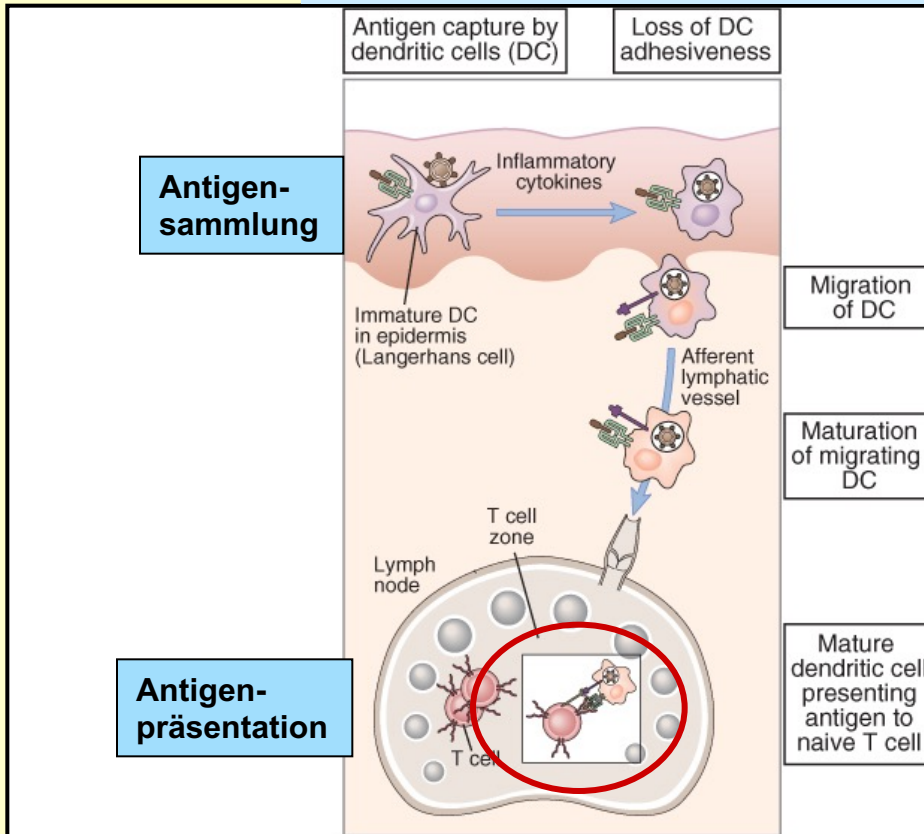


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Rolle der dendritischen Zellen



Reifung:

MHC-II
B7
ICAM
IL-12



FcR
MannoseR
TLR



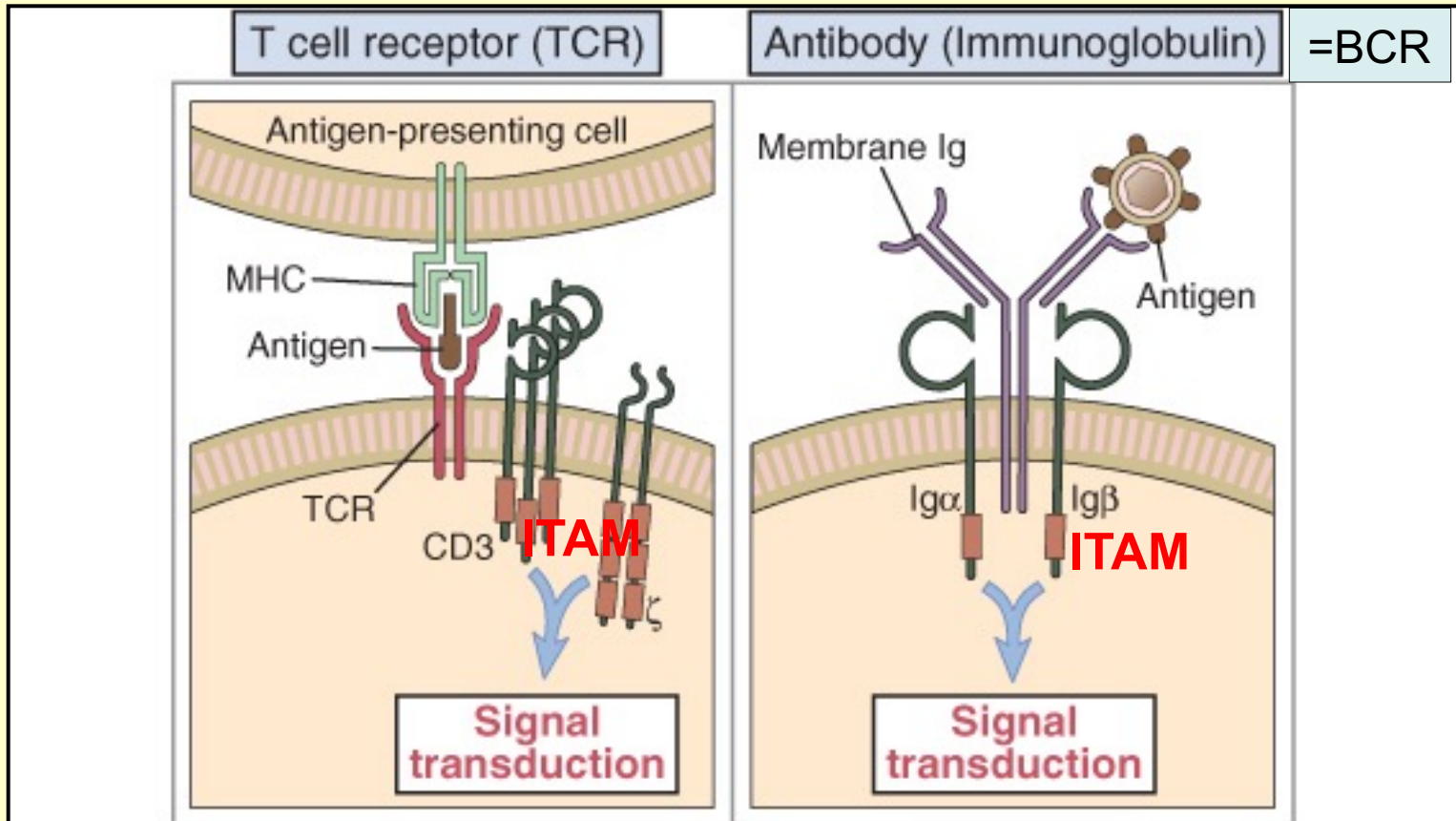
Antigenpräsentierung (APC)

	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
--	-------------------------	-----------------------

Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	—
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	— or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life on surface	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

III: Antigen-spezifische B und T-Zell Aktivierung Signalübertragung

Die Antigen-Erkennung und Signaltransduktion werden durch verschiedene Polypeptidketten koordiniert (zusätzliche Moleküle)



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

ITAM: Immunorezeptor Tyrosin reich Aktivierung Motiven

Beginn der Signaltransduktion im B-Zelle

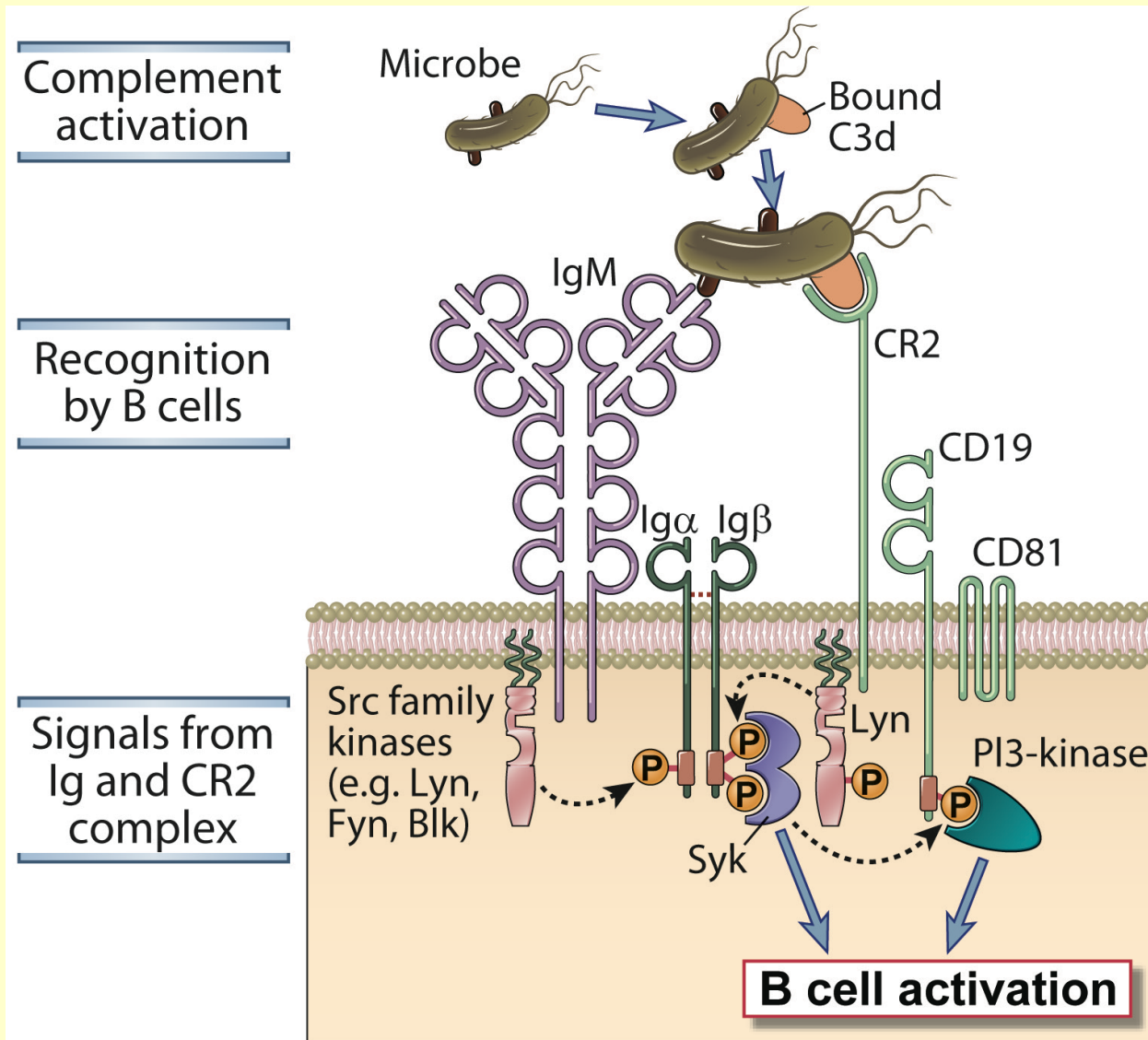


Fig. 7-20

Signaltransduktion im B-Zelle

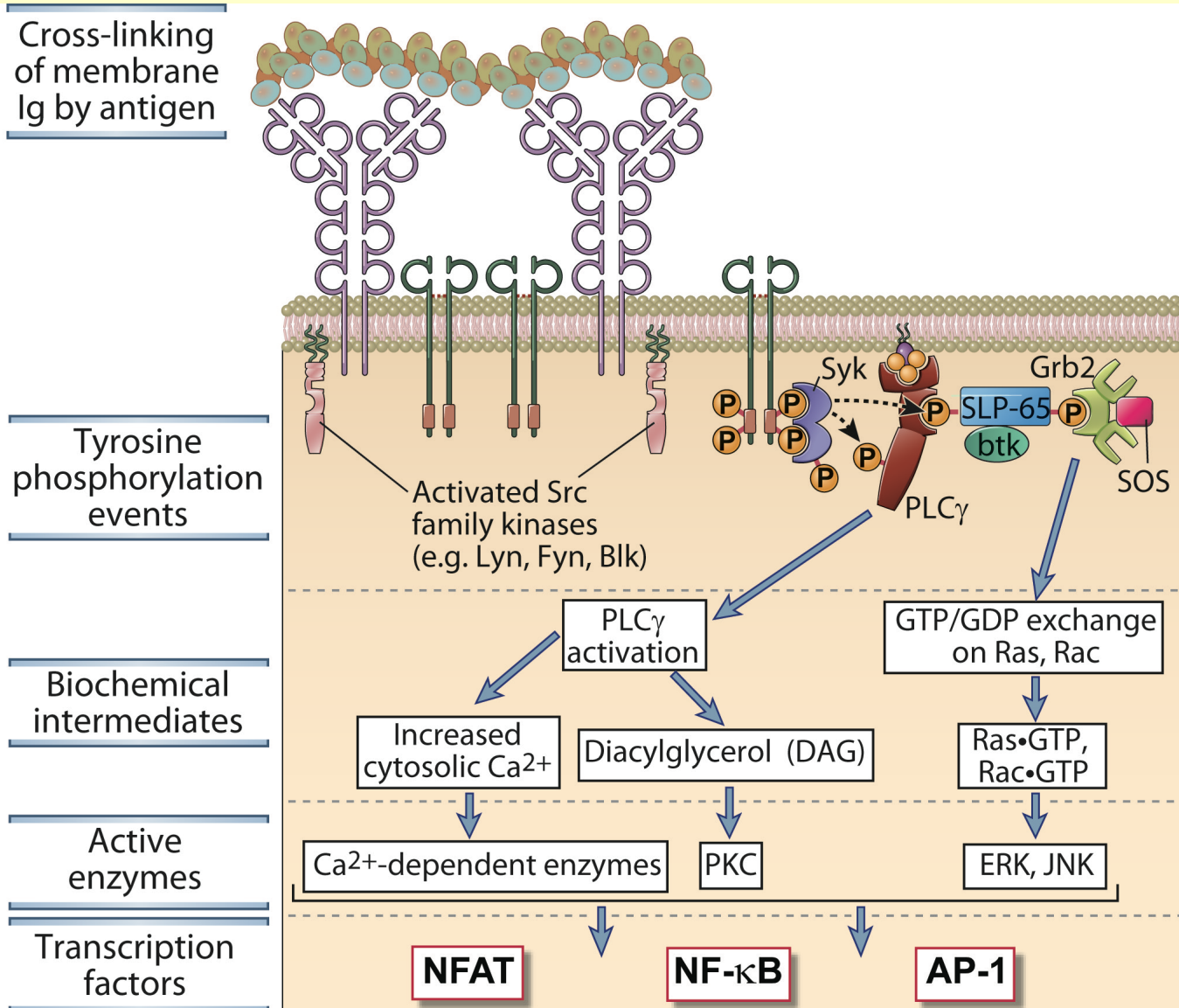
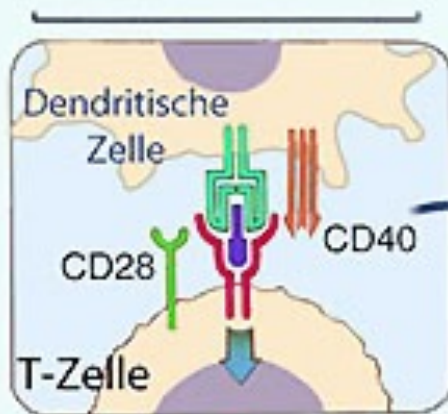


Fig. 7-19

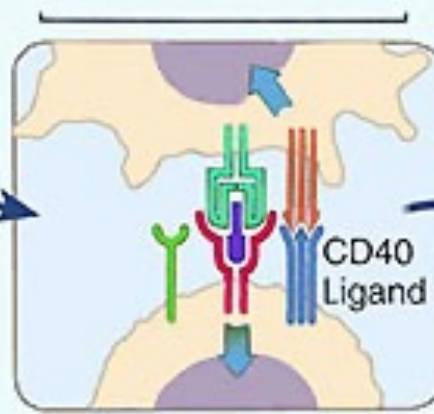
T-Zell Aktivierung durch DZ (APC)

Die Wechselwirkung zwischen Helfer-T-Zellen und APC induziert die Expression der Ko-rezeptoren: CD40L auf T-Lymphozyten, B7 auf APC

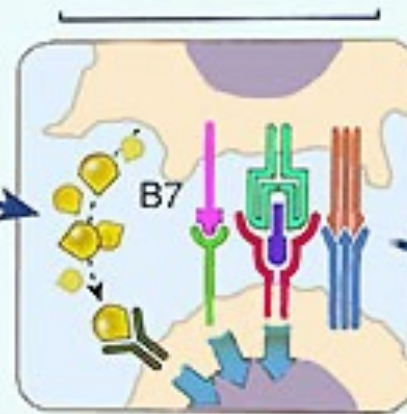
T-Zellen erkennen Antigen (mit oder ohne B7-Kostimulator)



T-Zellen exprimieren CD40L, dieser bindet an CD40 dendritischer Zellen, aktiviert diese

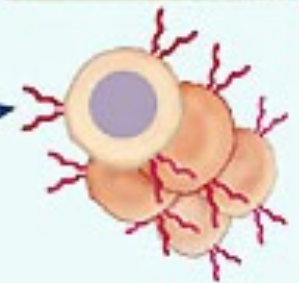


Dendritische Zellen exprimieren B7 und sezernieren Zytokine, T-Zell-Aktivierung wird verstärkt

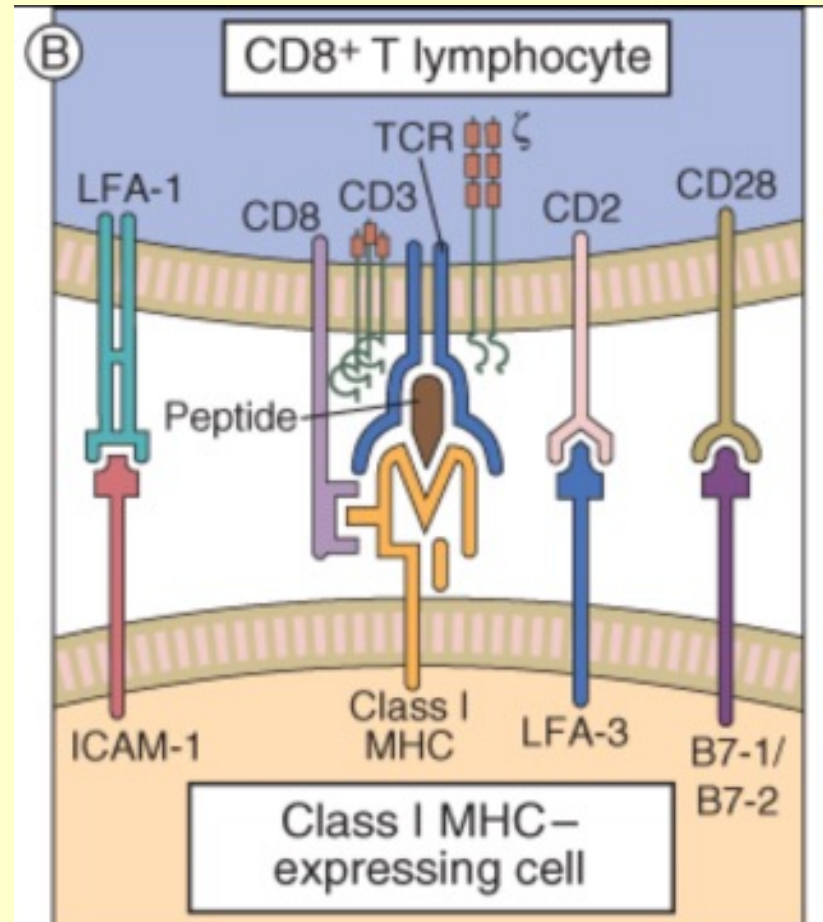
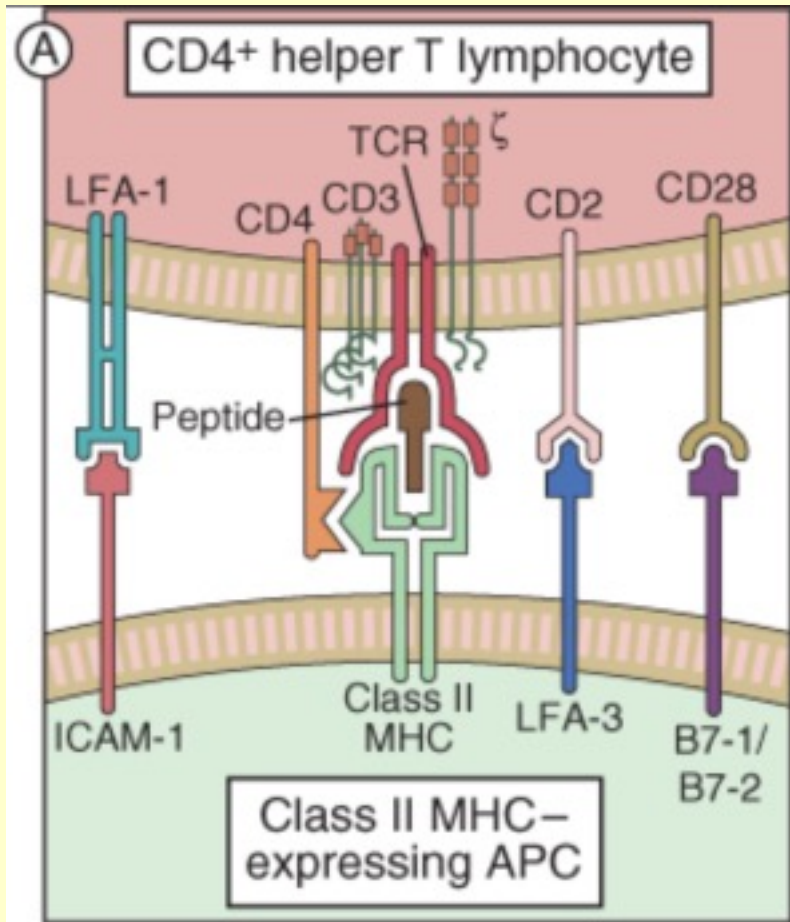


© physiologie.cc

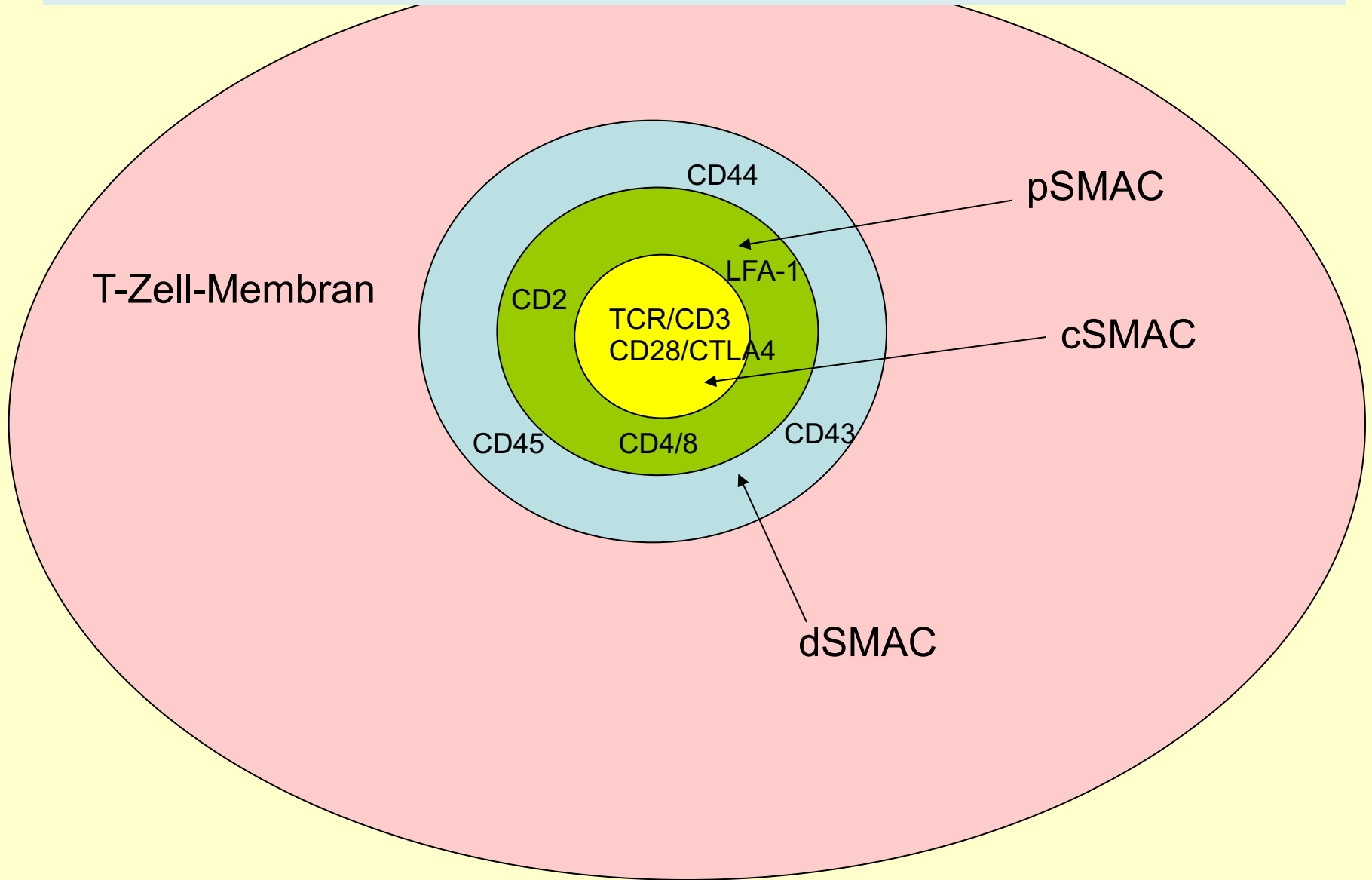
Verstärkte T-Zell-Proliferation und -Differenzierung



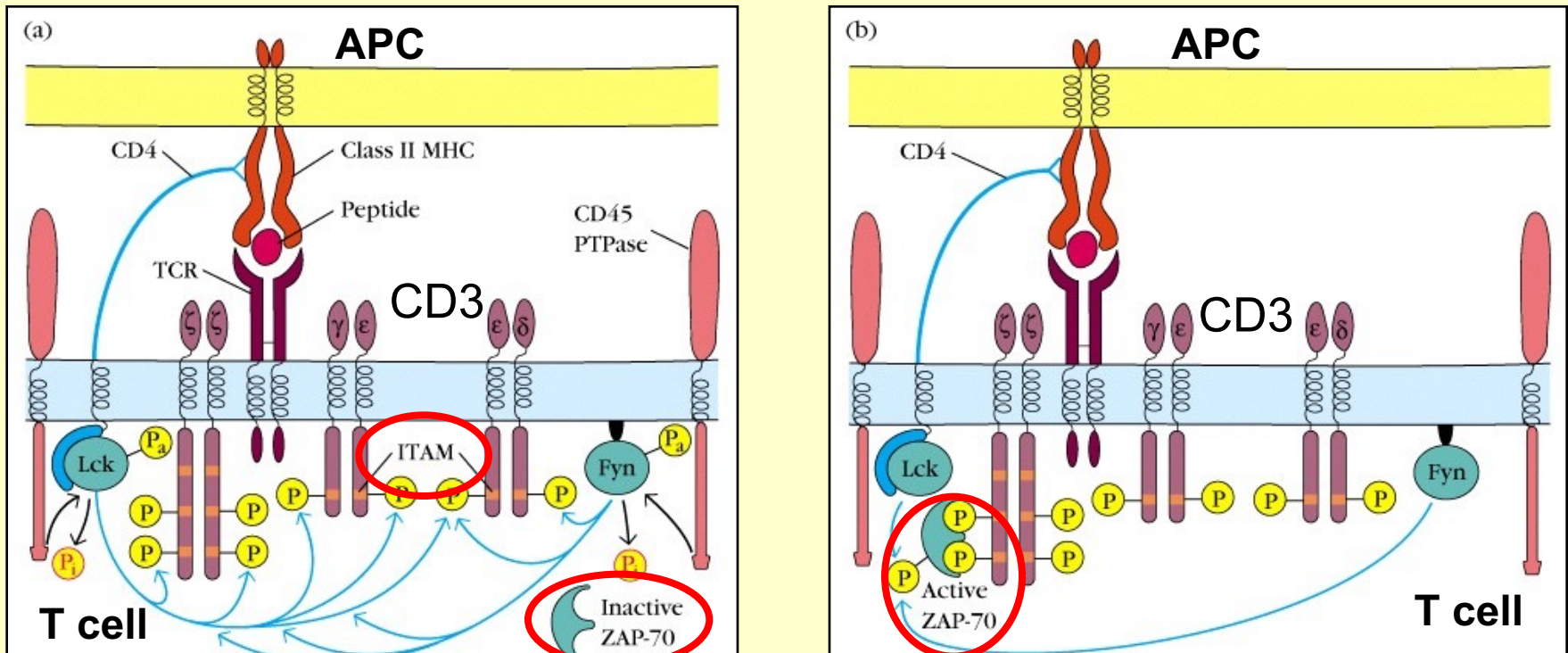
Akzessorische Korezeptoren bilden die immunologische Synapse



SMAC: Central Supramolecular Activation Complex

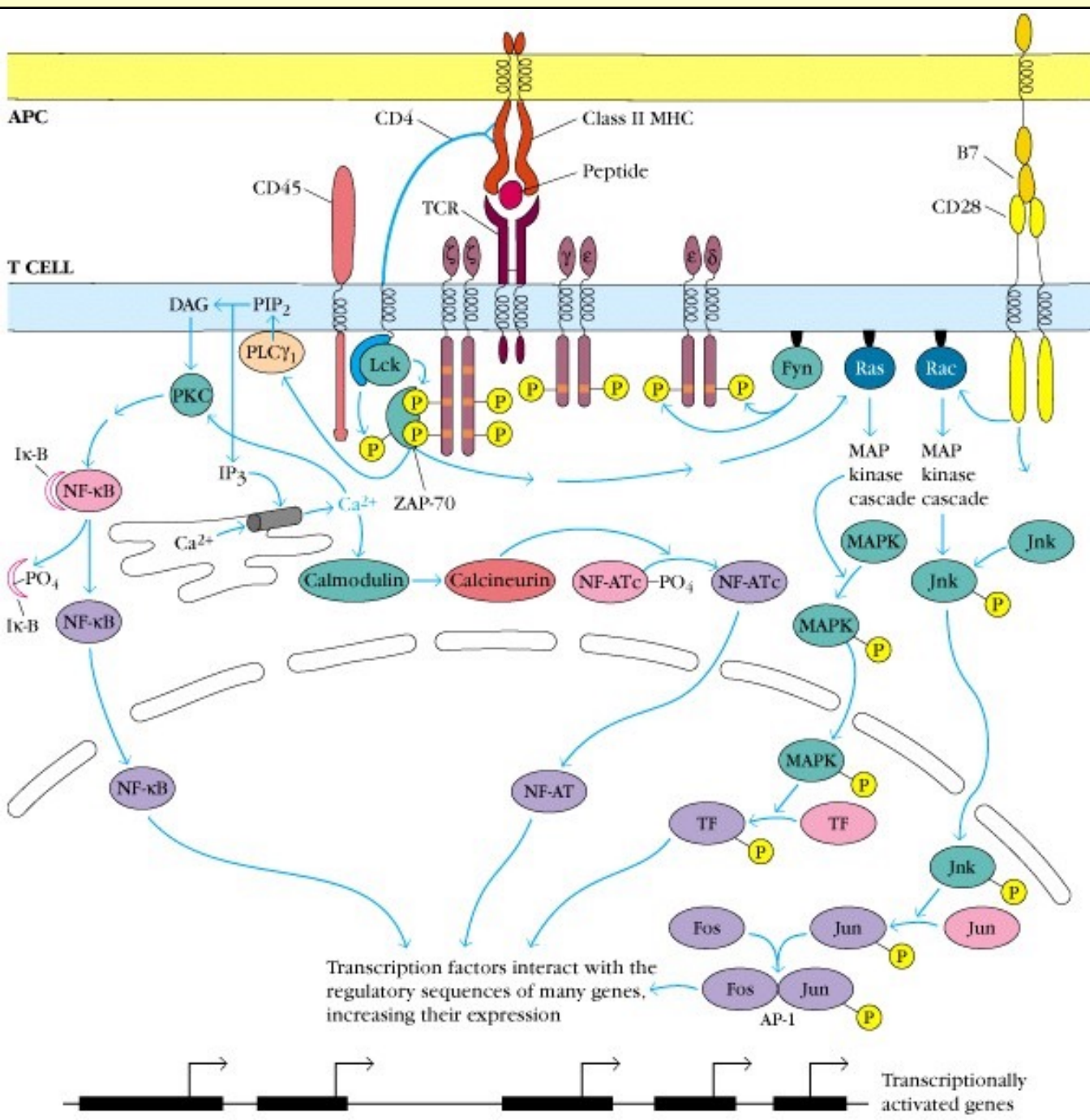


Beginn der Signaltransduktion im T-Zelle

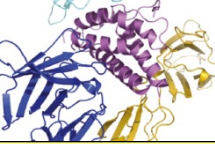


ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activating motif

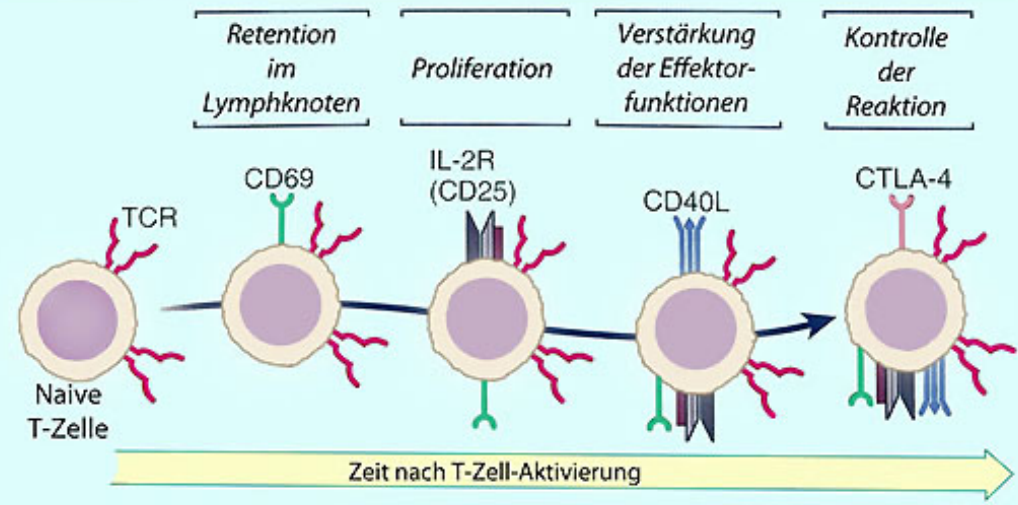
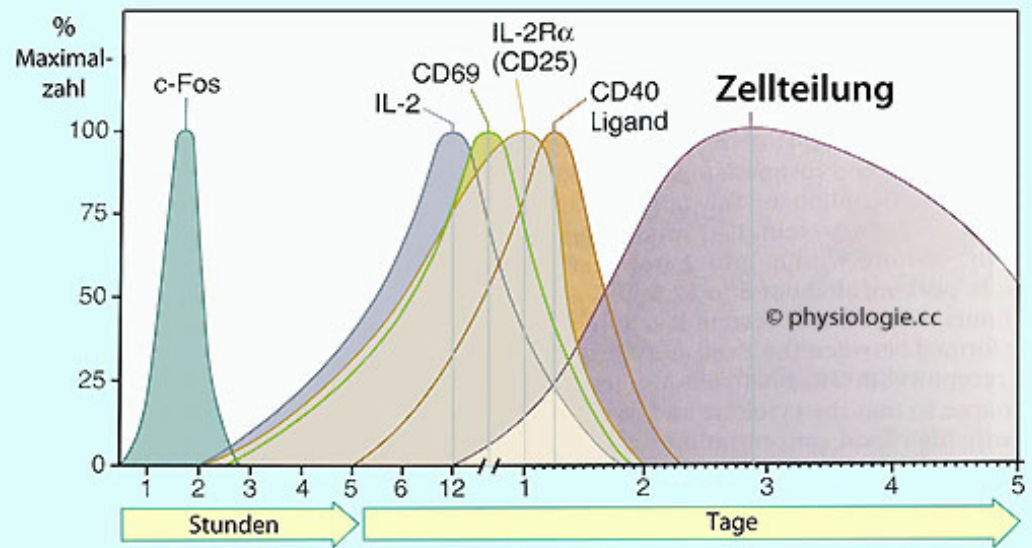
1. Querverbindung des TcR ergibt die nähere Assoziation von Korezeptoren (CD4, CD3, CD45) zu TcR
2. Protein-Tyrosinekinase (PTK) Lck- und Fyn-Aktivierung: CD45 Phosphatase entfernt ein hemmendes Phosphat (Pi)
3. Fyn und Lck phosphoryliert ITAMs von CD3-Komplex
4. Andockstellen für ZAP-70 PTK auch phosphoryliert wird und das Signal wird weitergeschickt



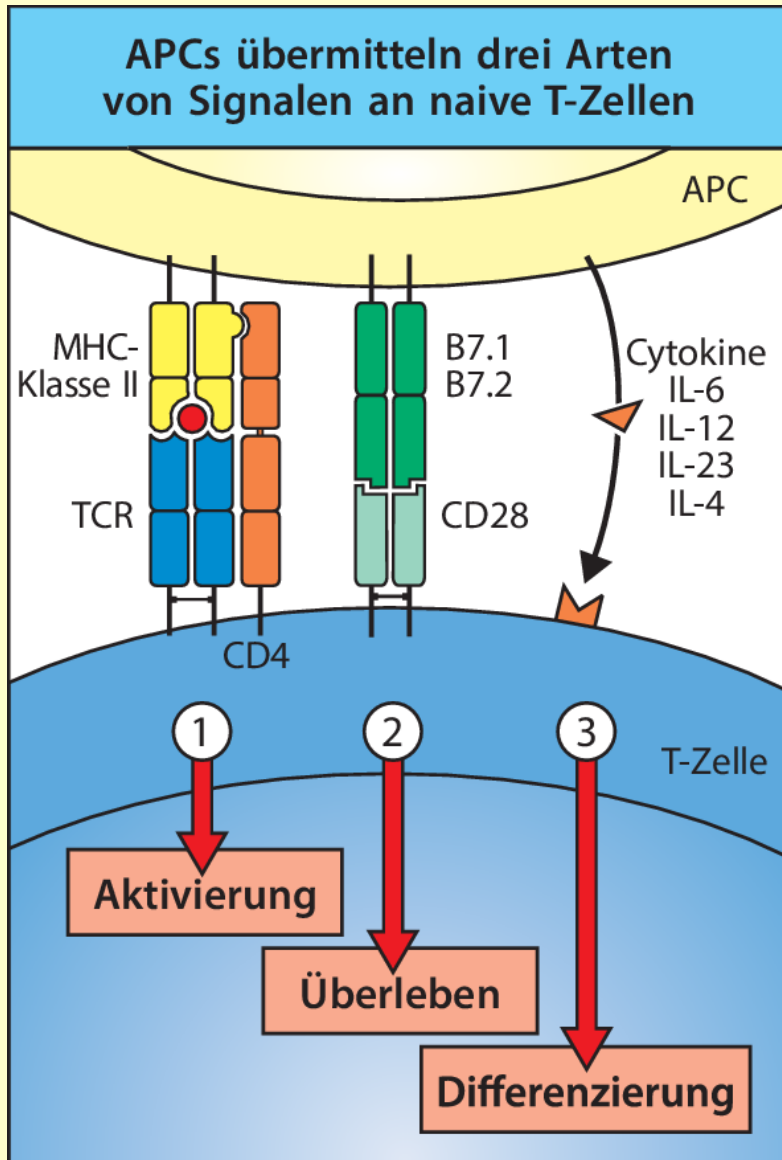
1. Antigenerkennung
2. PTK-Aktivierung
3. Ca⁺⁺ Signal
4. Protein-Phosphorylierung
5. Translokation von Transkriptionsfaktoren
6. Genaktivierung



Expressierung Moleküle nach T-Zellaktivierung



Für die T-Zell-Aktivierung werden zwei (drei) Signale gebraucht:



1. **Signal:** vom TcR-CD3-Komplex
Antigen-spezifisch

2. **Signal:** **Ko-Stimulierung**signal
durch CD28 - B7-Wechselwirkung

nicht Antigen-spezifisch

T-Zell-Aktivierung
und Proliferation

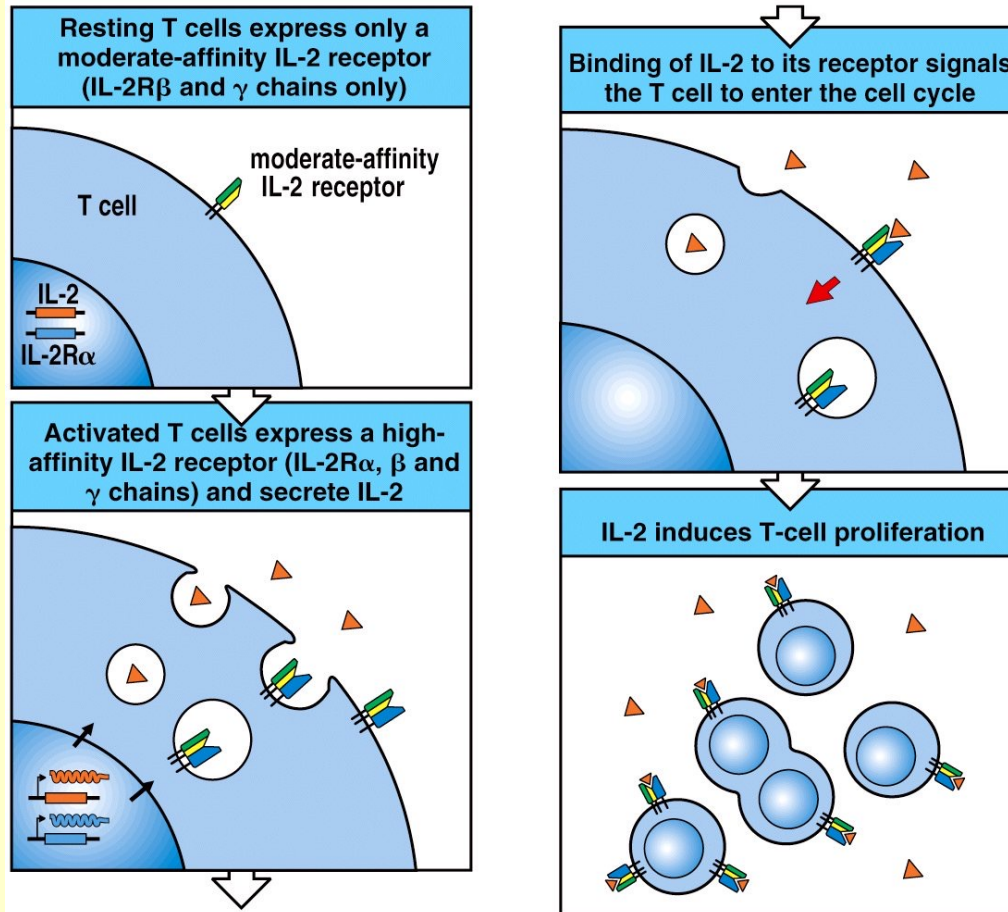
Effektor- und
Gedächtnis-T-Zellen

Zeitlicher Verlauf von Genexpression der aktivierten Th-Zellen

FOLLOWING INTERACTION WITH ANTIGEN

Gene product	Function	Time mRNA expression begins	Location	Ratio of activated to nonactivated cells
Sofortige				
c-Fos	Protooncogene; nuclear-binding protein	15 min	Nucleus	> 100
c-Jun	Cellular oncogene; transcription factor	15–20 min	Nucleus	?
NF-AT	Transcription factor	20 min	Nucleus	50
c-Myc	Cellular oncogene	30 min	Nucleus	20
NF-κB	Transcription factor	30 min	Nucleus	> 10
Frühe				
IFN-γ	Cytokine	30 min	Secreted	> 100
IL-2	Cytokine	45 min	Secreted	> 1000
Insulin receptor	Hormone receptor	1 h	Cell membrane	3
IL-3	Cytokine	1–2 h	Secreted	> 100
TGF-β	Cytokine	<2 h	Secreted	> 10
IL-2 receptor (p55)	Cytokine receptor	2 h	Cell membrane	> 50
TNF-β	Cytokine	1–3 h	Secreted	> 100
Cyclin	Cell-cycle protein	4–6 h	Cytoplasmic	> 10
IL-4	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-5	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-6	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
c-Myb	Protooncogene	16 h	Nucleus	100
GM-CSF	Cytokine	20 h	Secreted	?
Späte				
HLA-DR	Class II MHC molecule	3–5 days	Cell membrane	10
VLA-4	Adhesion molecule	4 days	Cell membrane	> 100
VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-5	Adhesion molecules	7–14 days	Cell membrane	> 100, ?, ?, ?

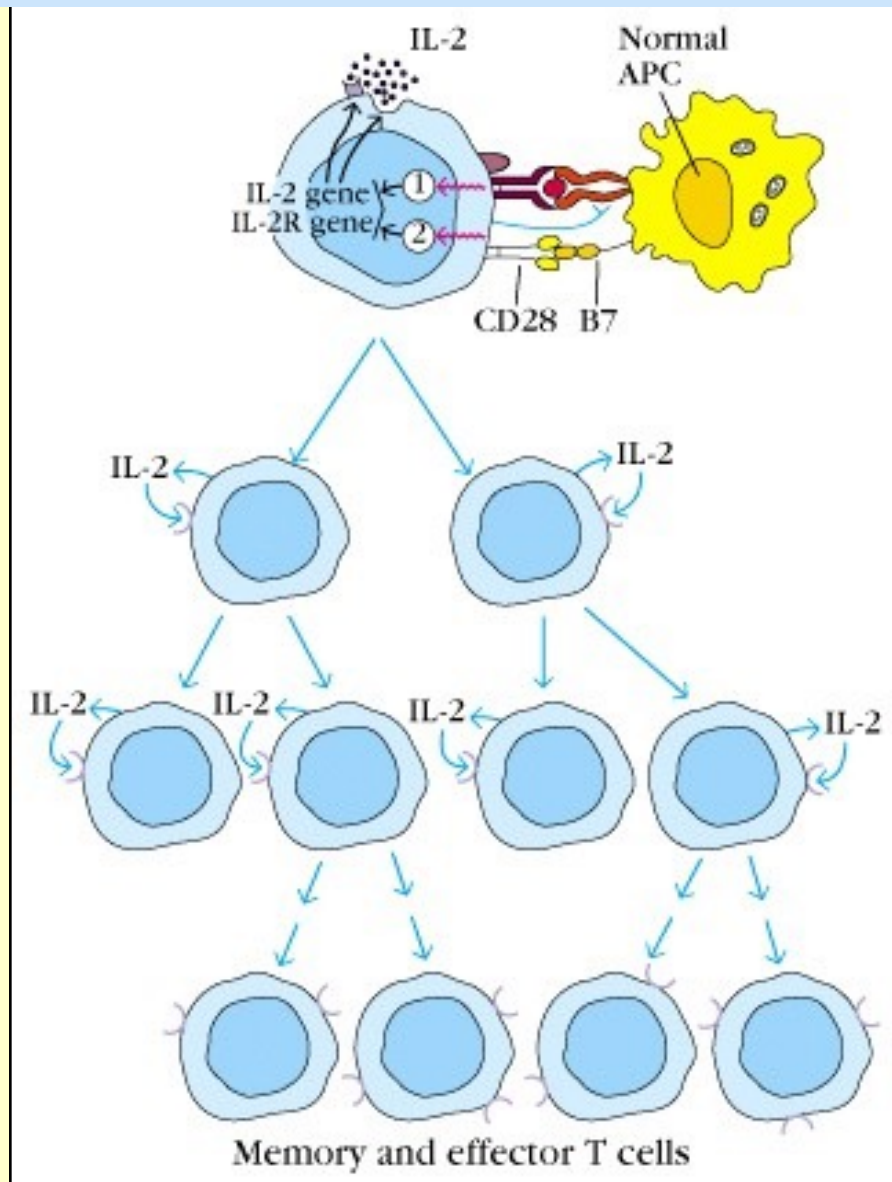
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)



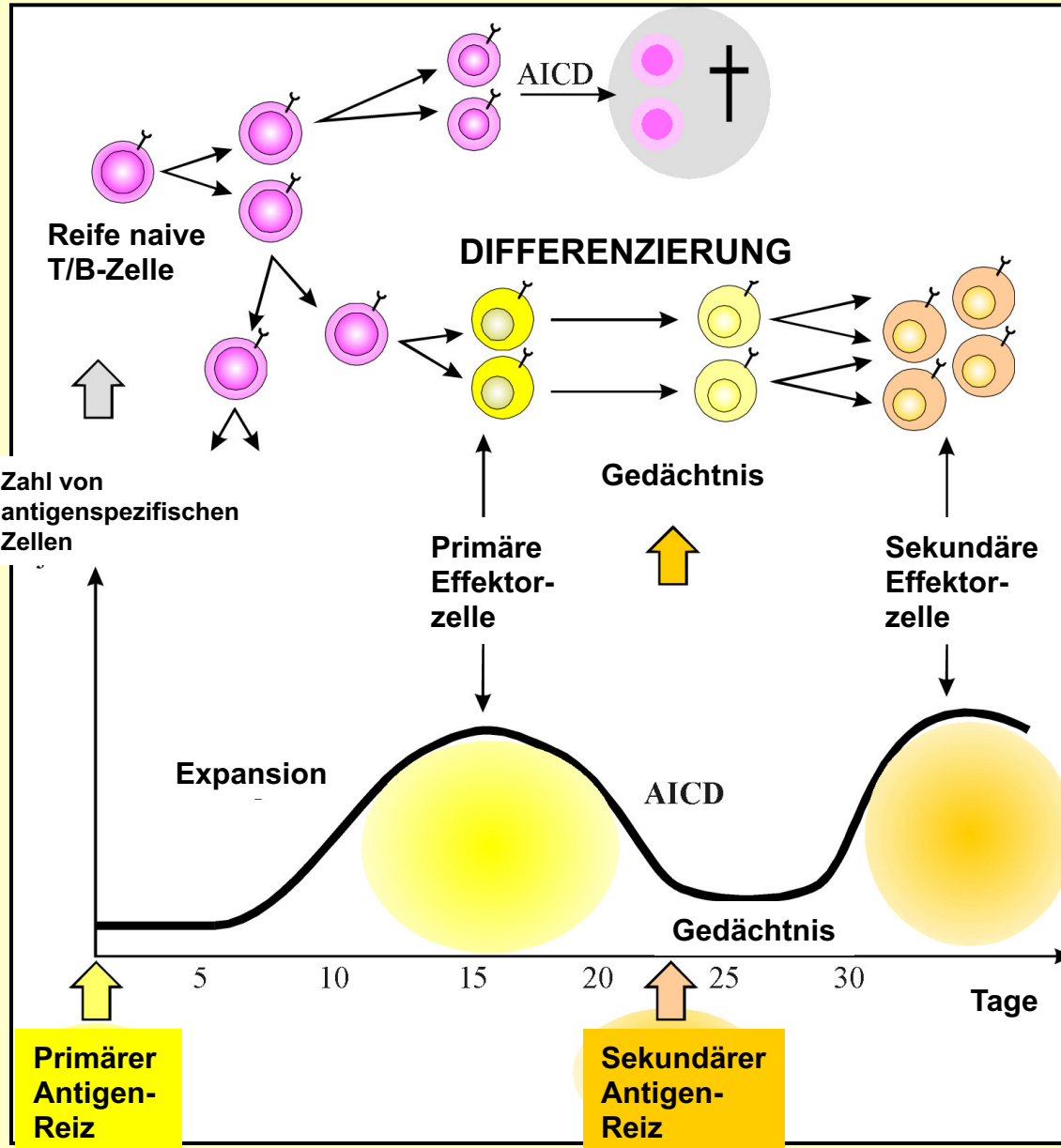
	Intermediate affinity IL-2R	High affinity IL-2R	Low affinity IL-2R
Subunit composition:	IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α
Affinity constant (K_d):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
Dissociation constant (K_d):	$10^{-9} M$	$10^{-11} M$	$10^{-8} M$
Cells expressed by:	NK-Zelle, ruhende T-Zelle	aktivierte T-Zelle und B-Zelle	

IL-2: autokriner Wachstumsfaktor für aktivierte Lymphozyten

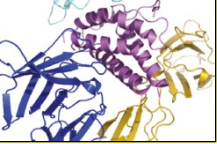
Funktionelle Folge von Th-Zell-Aktivierung 1.: IL-2-induzierte Proliferation – CD25 (IL2R α)



Antigen-induzierte klonale Proliferation



IV. Thelfer Zell Polarisierung



T-Zell-Polarisierung

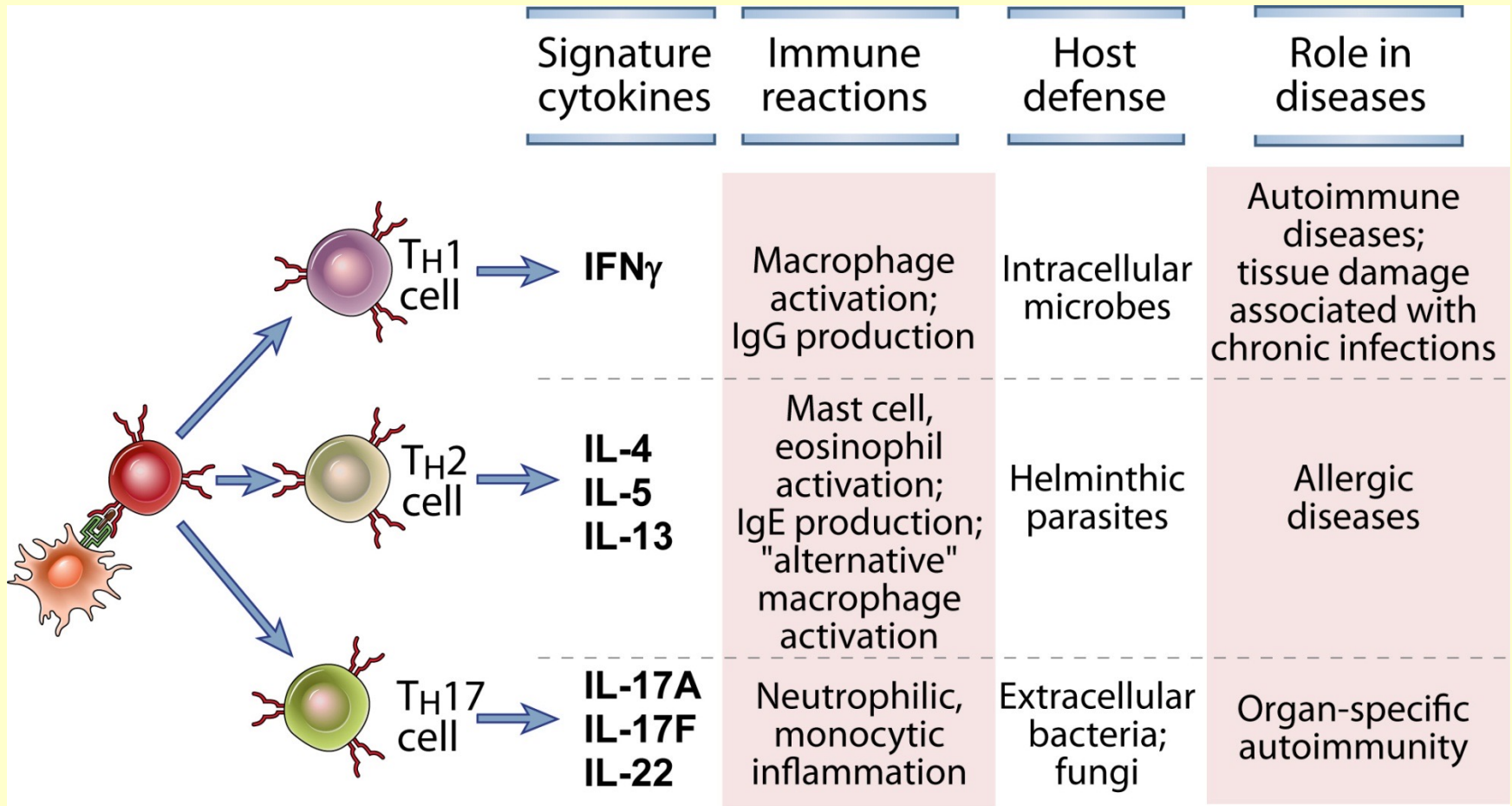
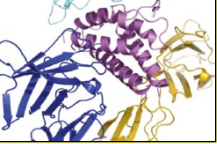


Fig. 9-13



T_H1-Zelle Differenzierung

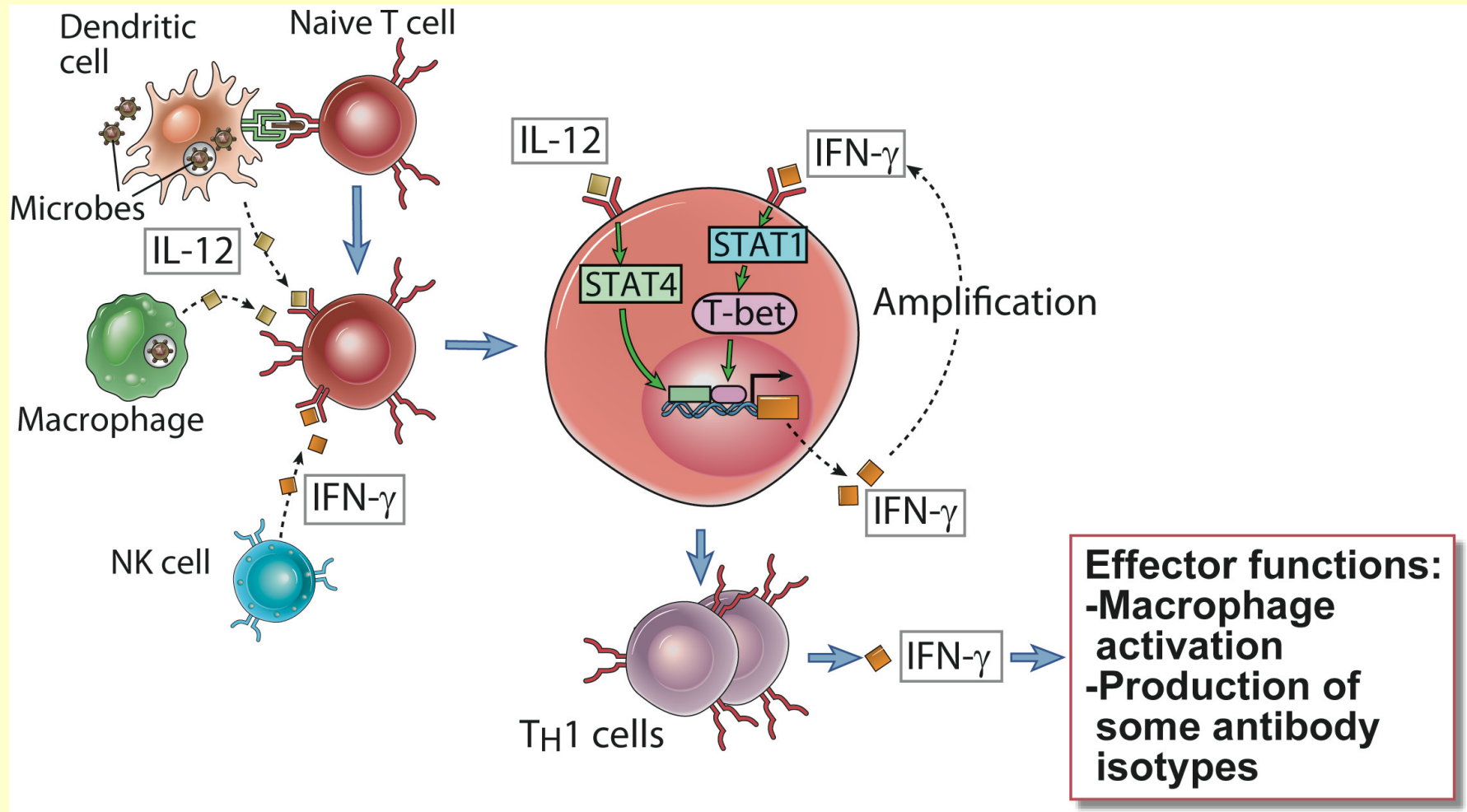
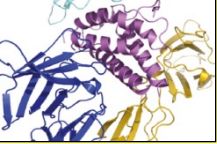


Fig. 9-15



T_H2-Zelle Differenzierung

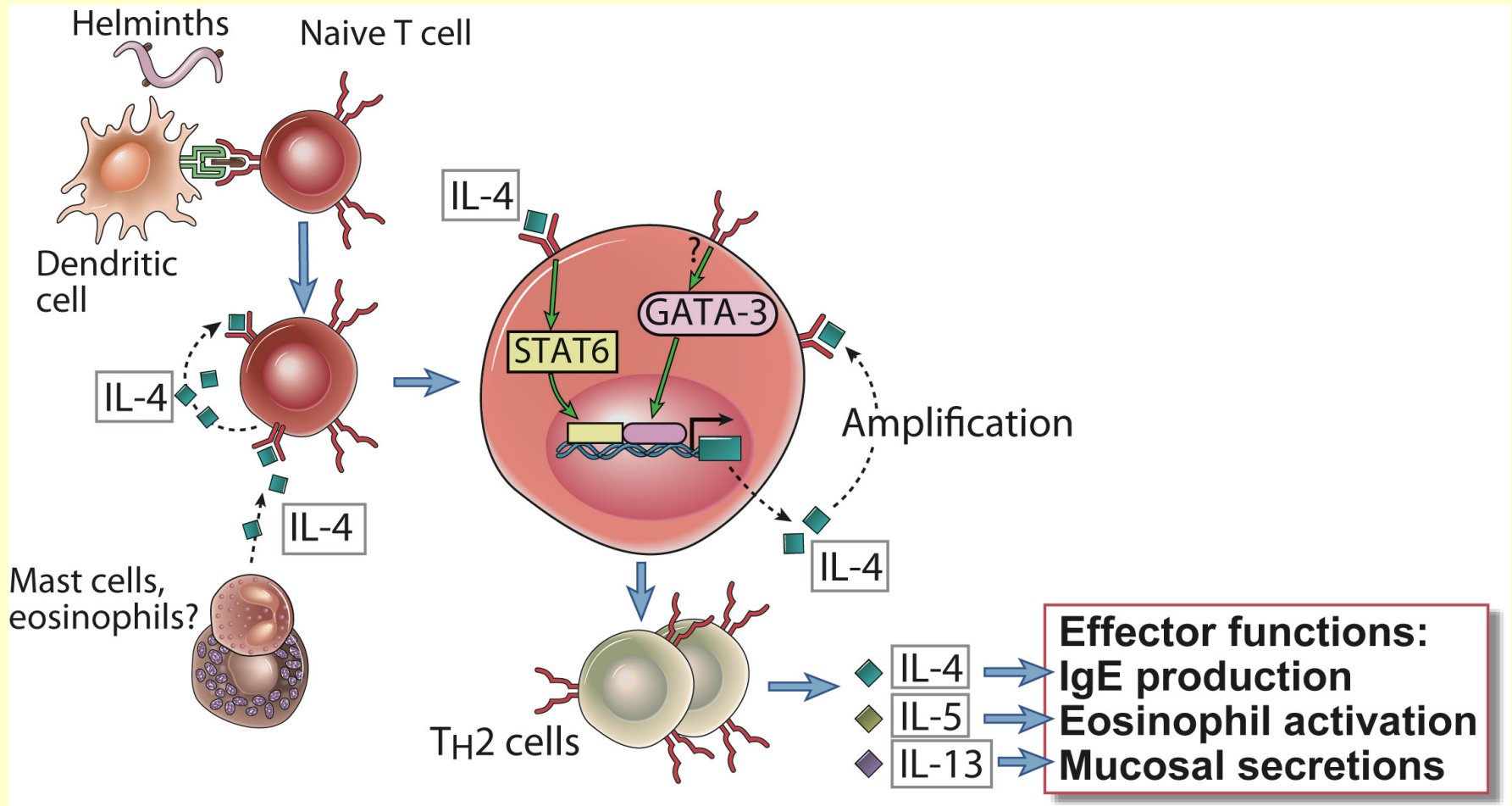
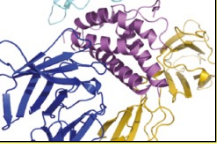


Fig. 9-16



T_H17-Zelle Differenzierung

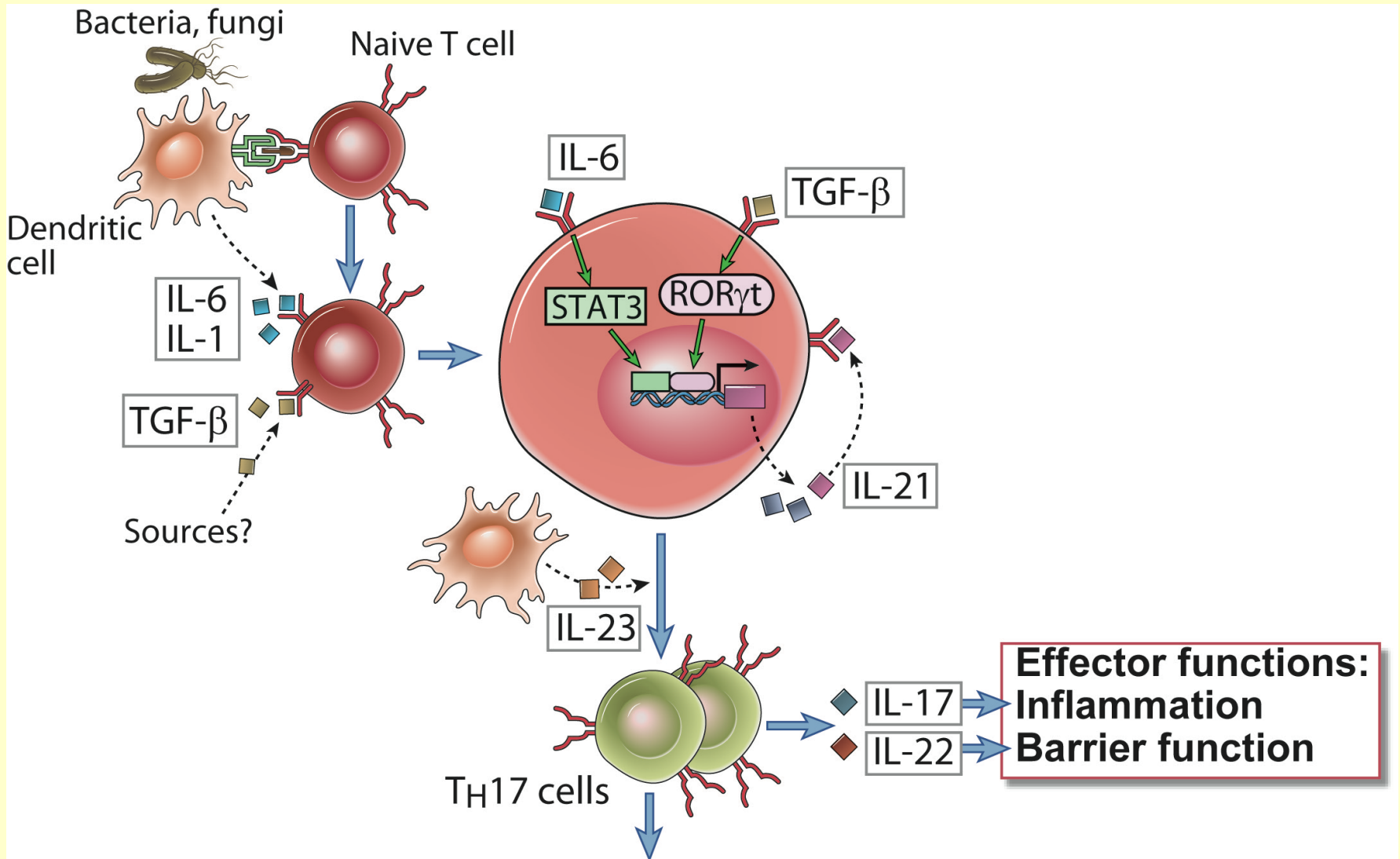
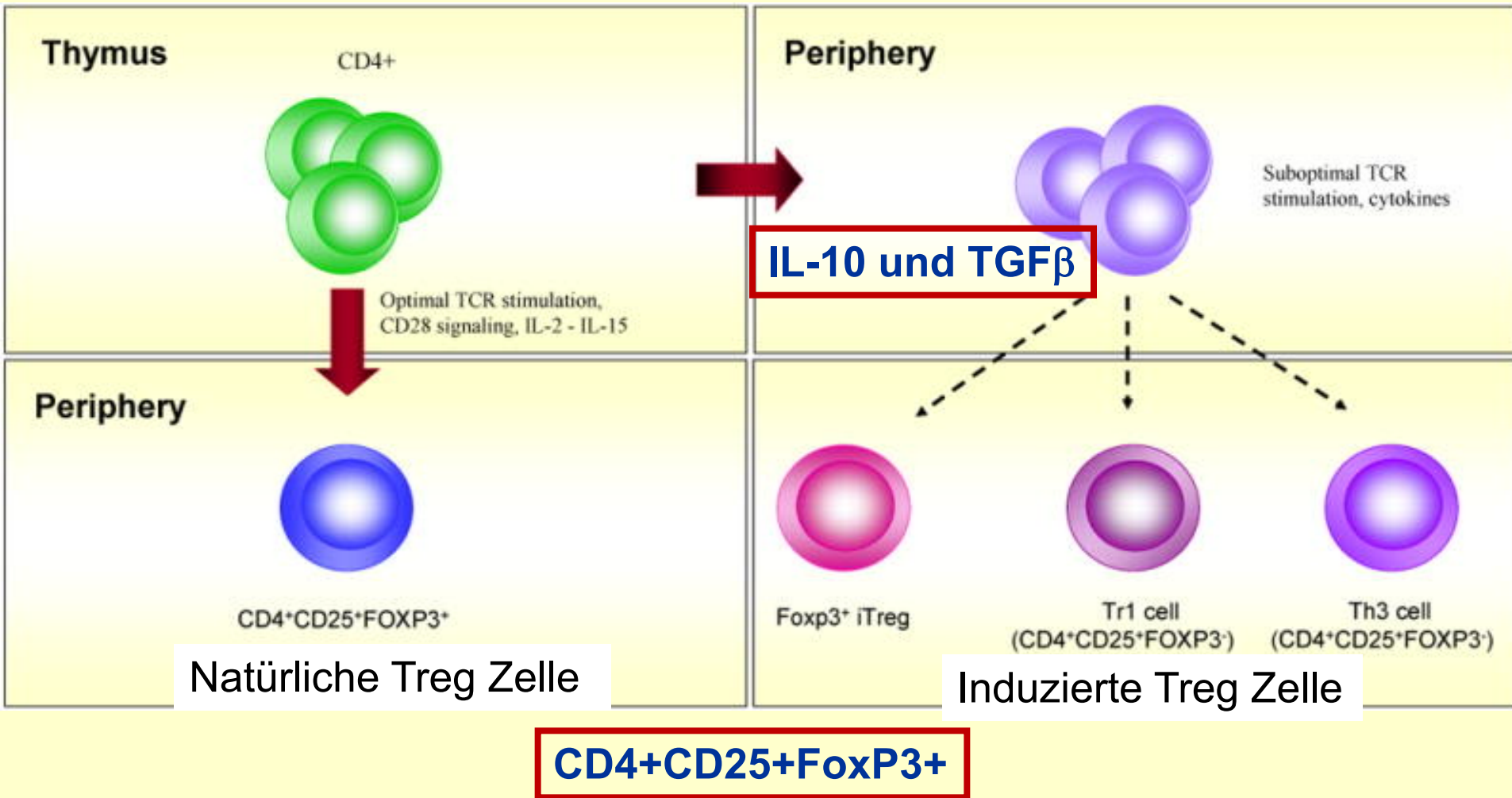
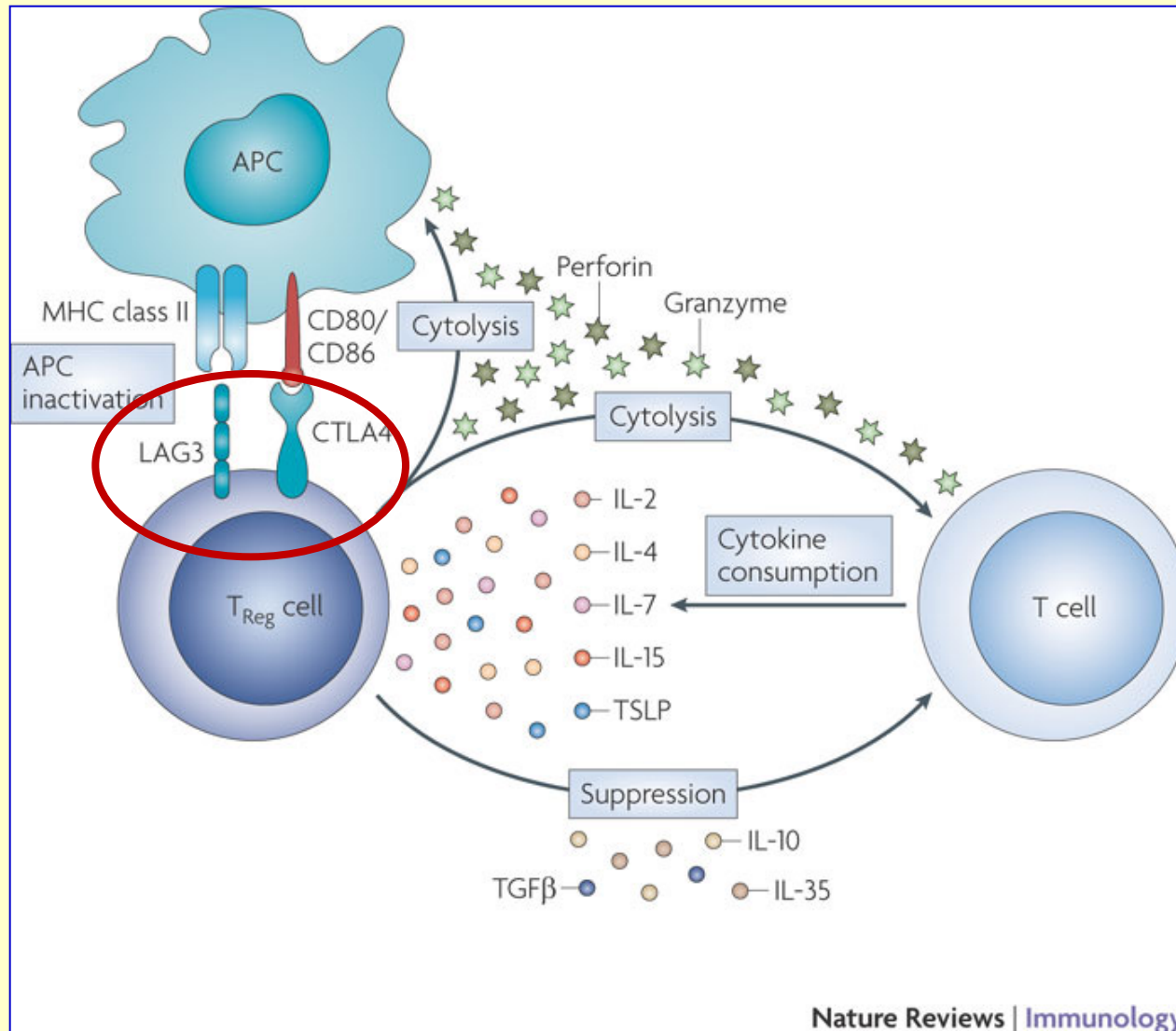


Fig. 9-17

Regulatorisch T-Zell (Treg) Differenzierung



Treg Suppression Mechanisms





Therapeutische Blockierung der Ko-Stimulation

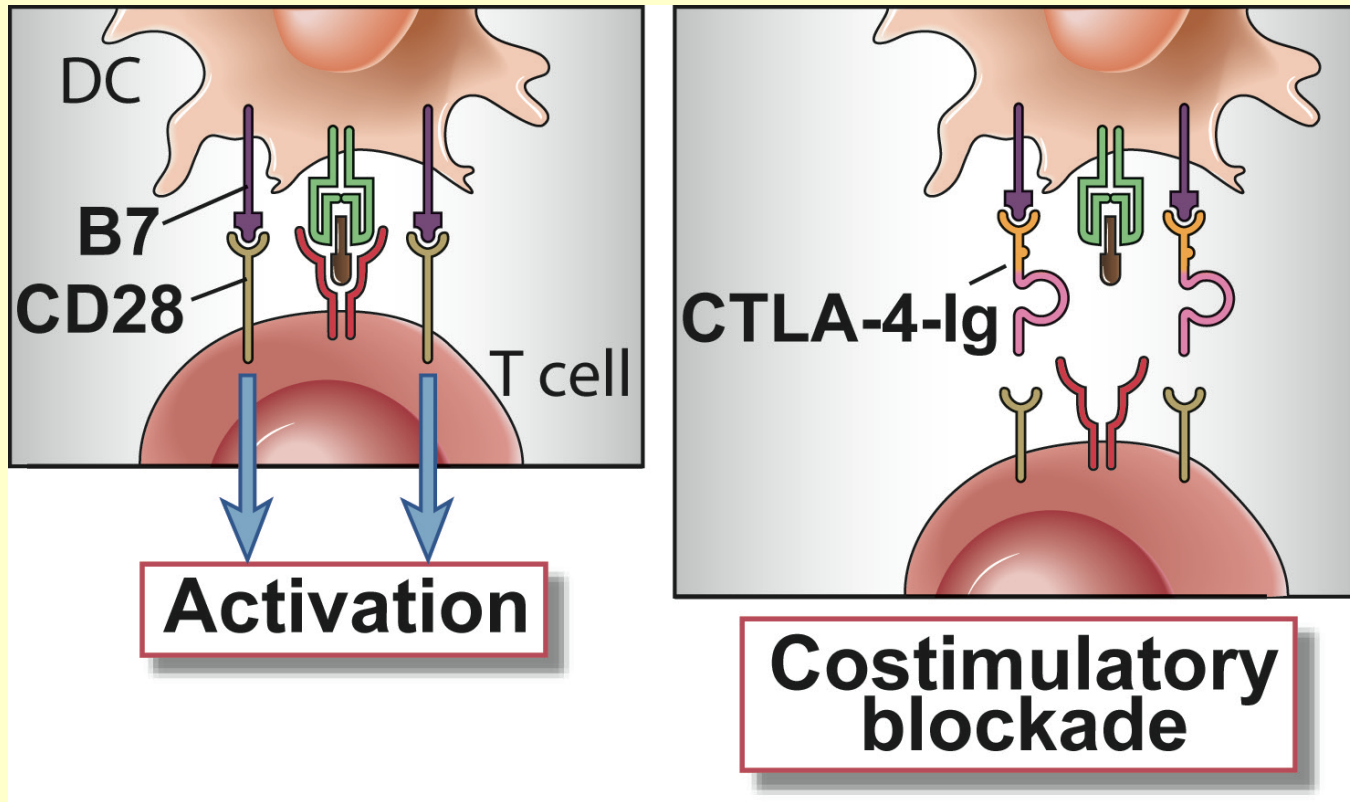


Fig. 9-7