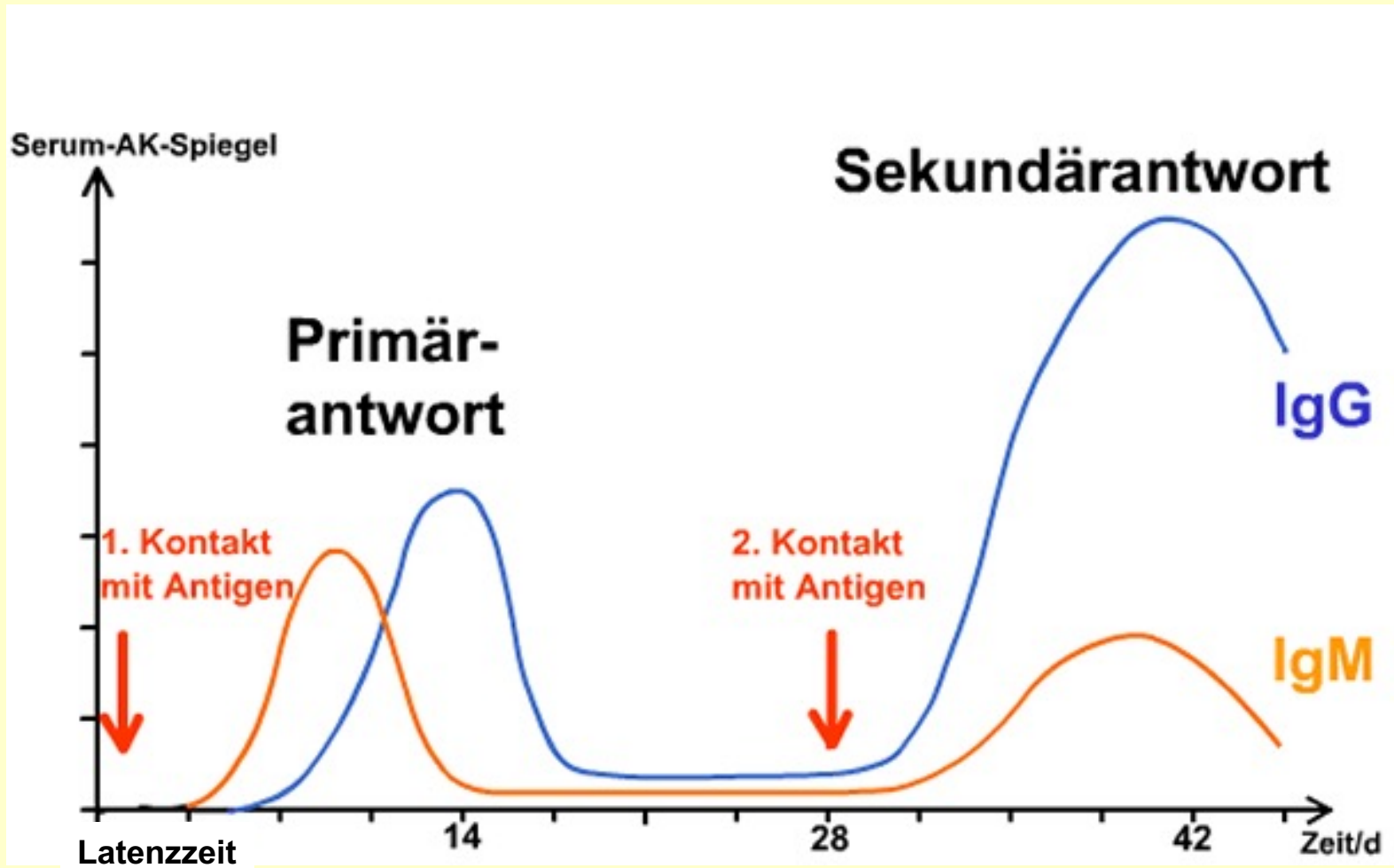


Grundlagen der Immunologie

16. Vorlesung

Ausbildung des immunologischen Gedächtnisses: Vergleich der primären und sekundären Immunantwort

Kinetik der humoralen Immunantwort



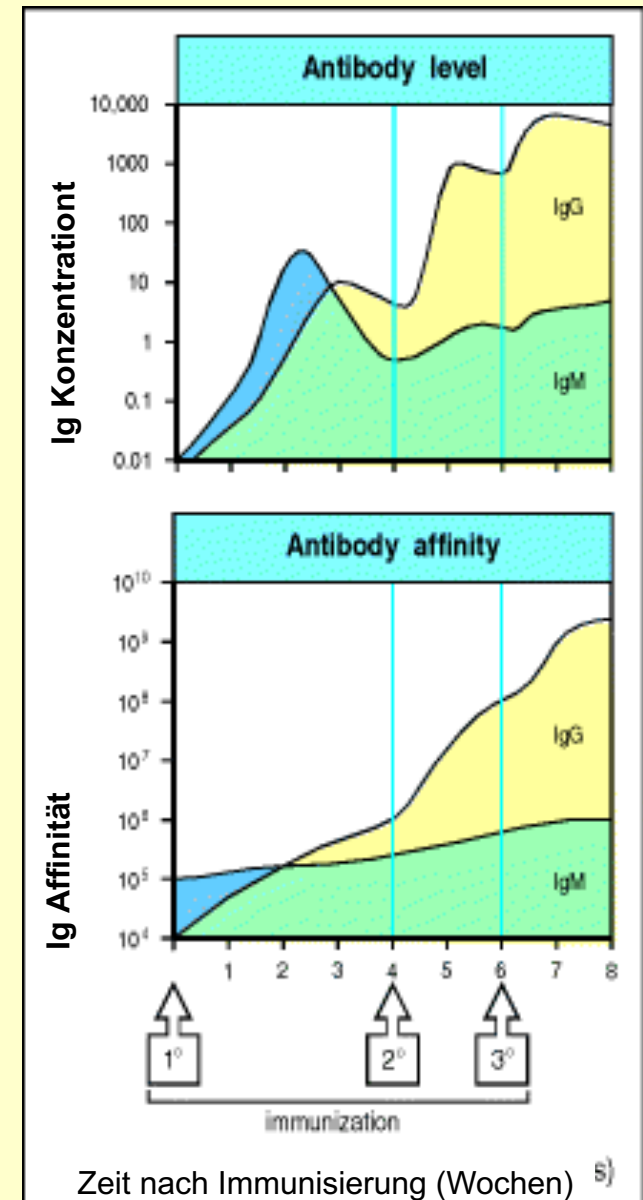
Die wichtigste Folge einer adaptiven Immunantwort ist die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses

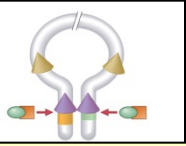
Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärreaktion:

- B-Zellen exprimieren und sezernieren geänderte Ig-Isotypen (IgM, IgD → IgG, IgA) mit hoher Affinität in größerer Menge
- Andere Zellen (APC, Gedächtniszelle) antworten.
- Die Kinetik der Antwort ist geändert

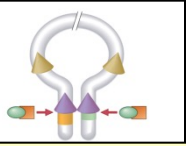
Das Ergebnis:

- Sekundäre, tertiäre Immunisierung → Schnellere und effektivere Immunantwort gegen das gleiche Antigen





B-Zellen, Plasmazellen



Nur T-abhängige (TD) Antigene induzieren Gedächtnis

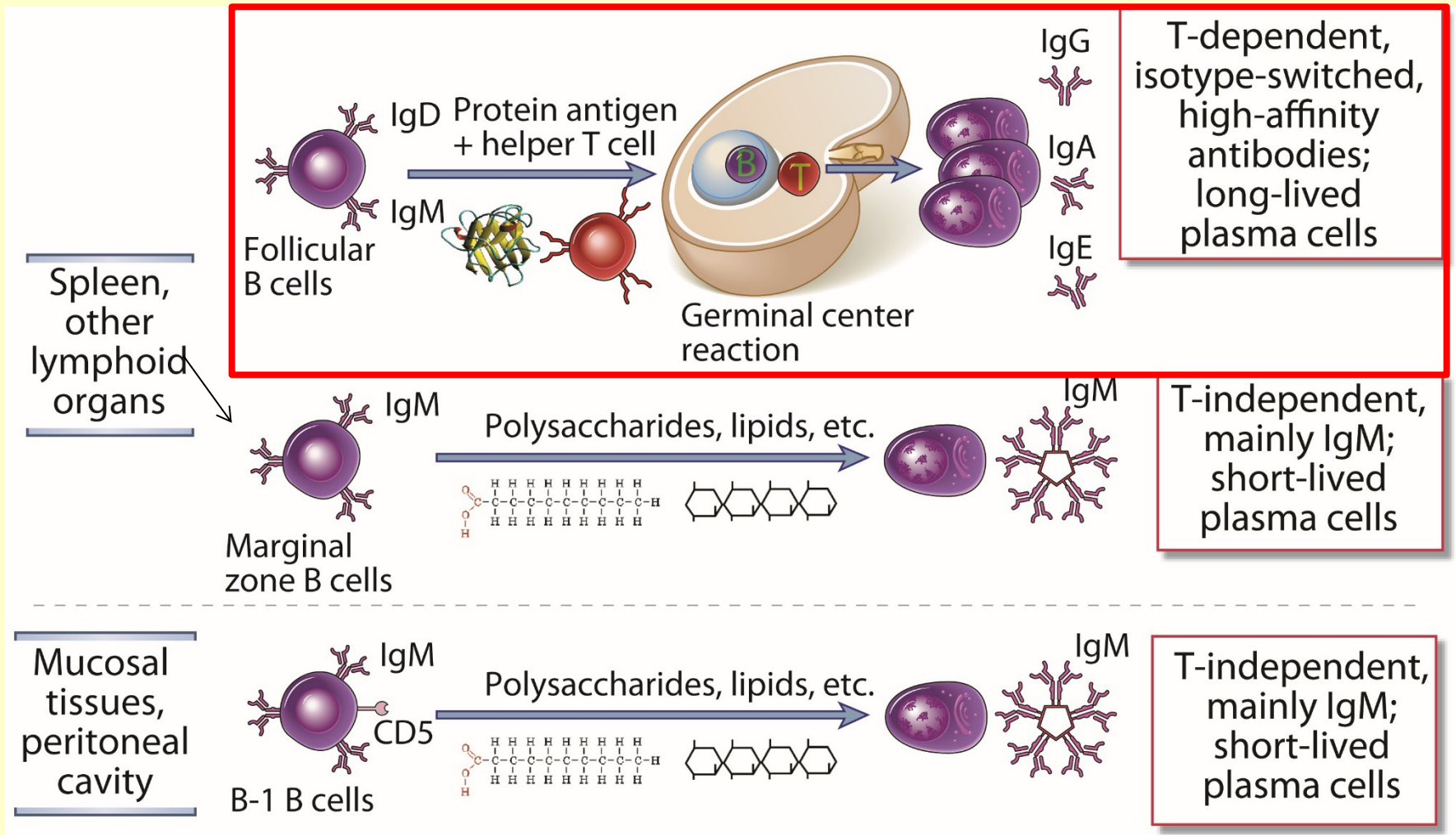
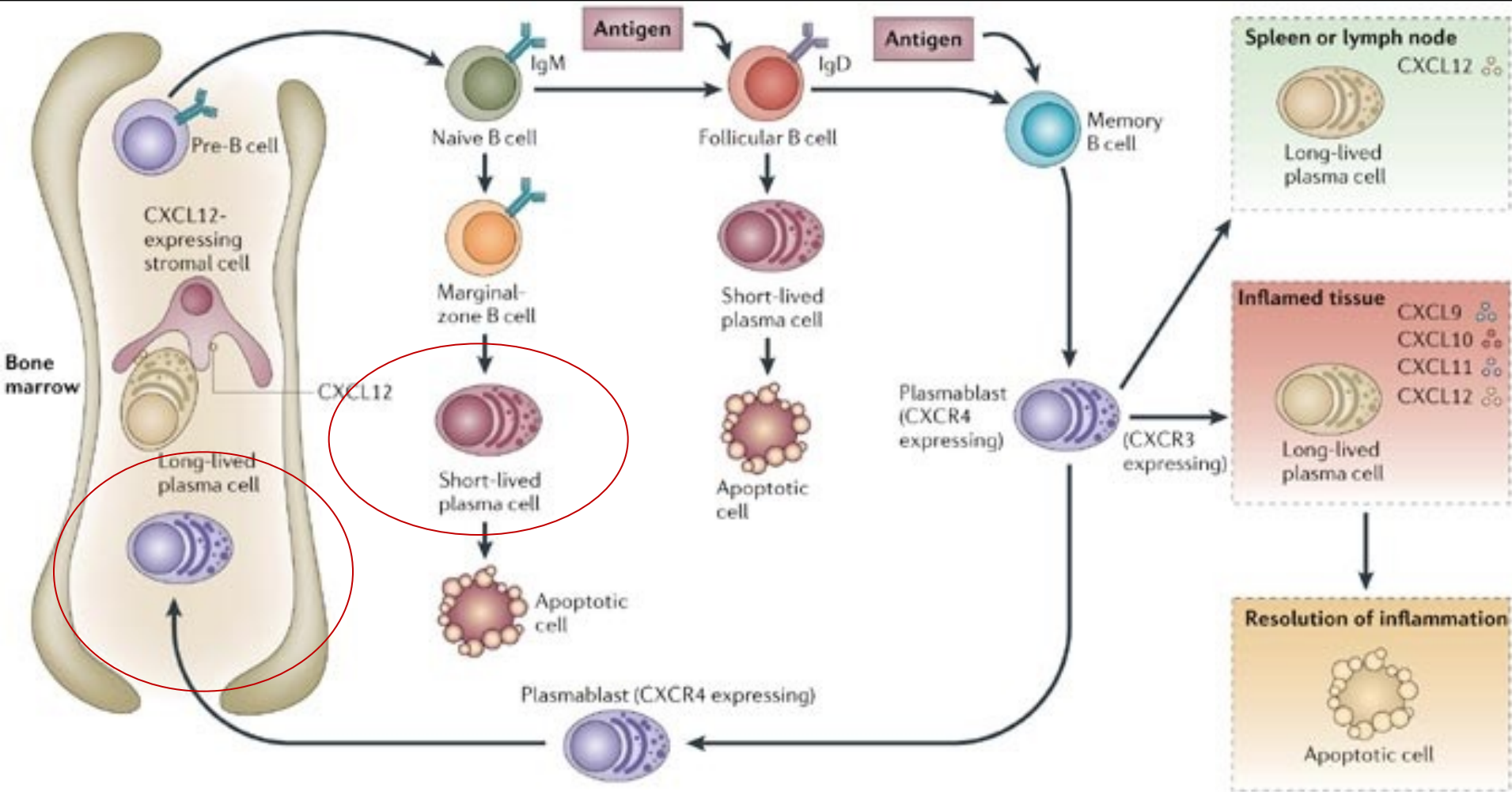
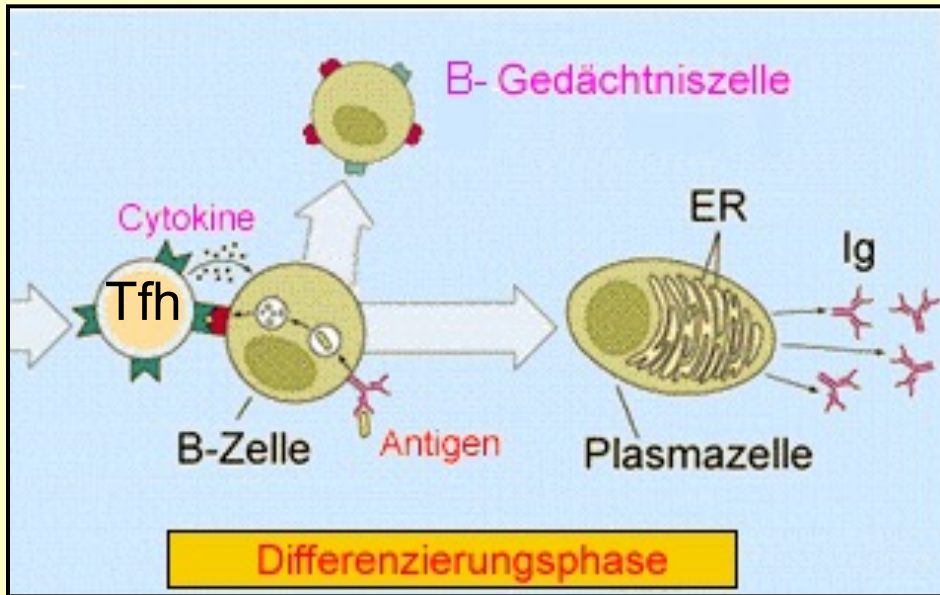


Fig. 11-3

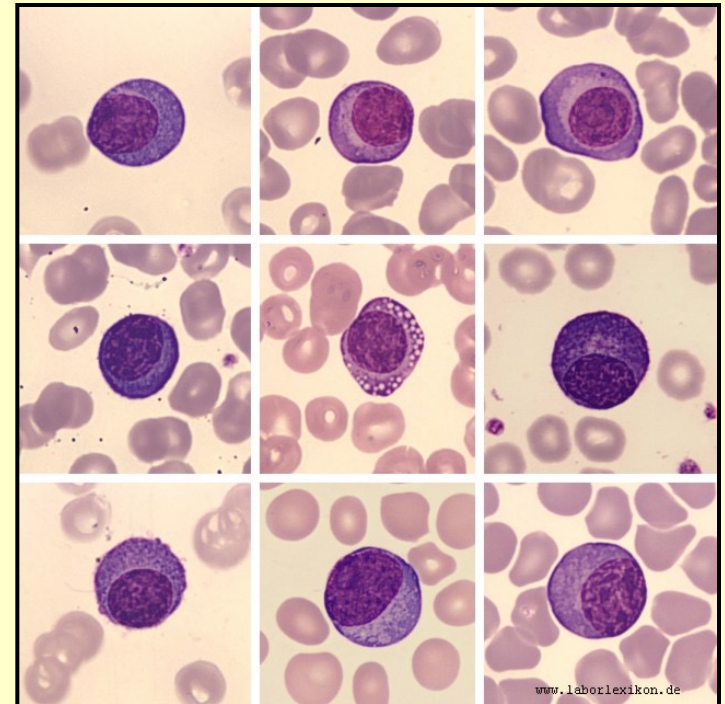


Plasmazellen



Zytokine: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13...
CD40L-CD40 Signal

Plasmazellen: CD38++

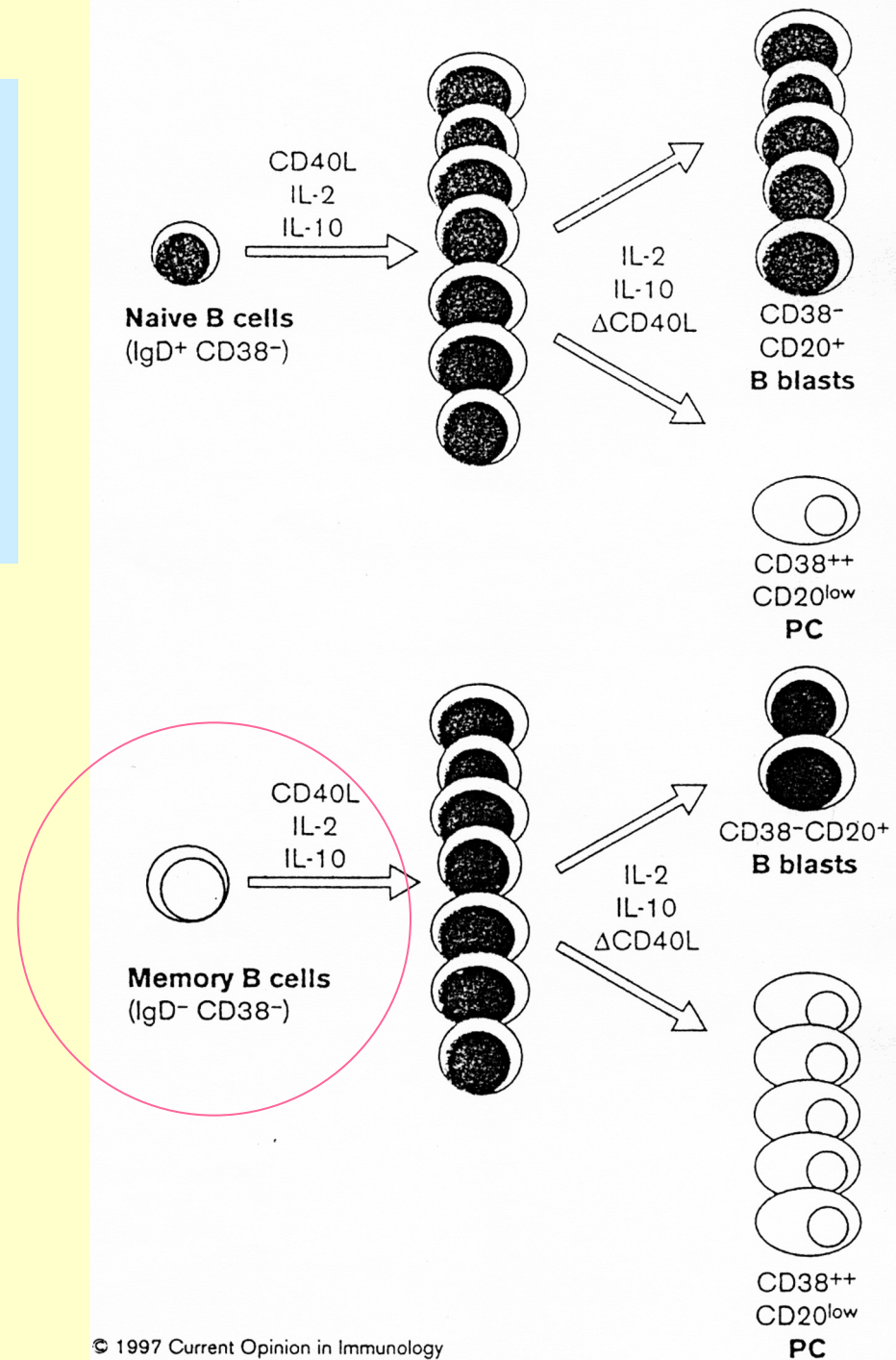


Wo?

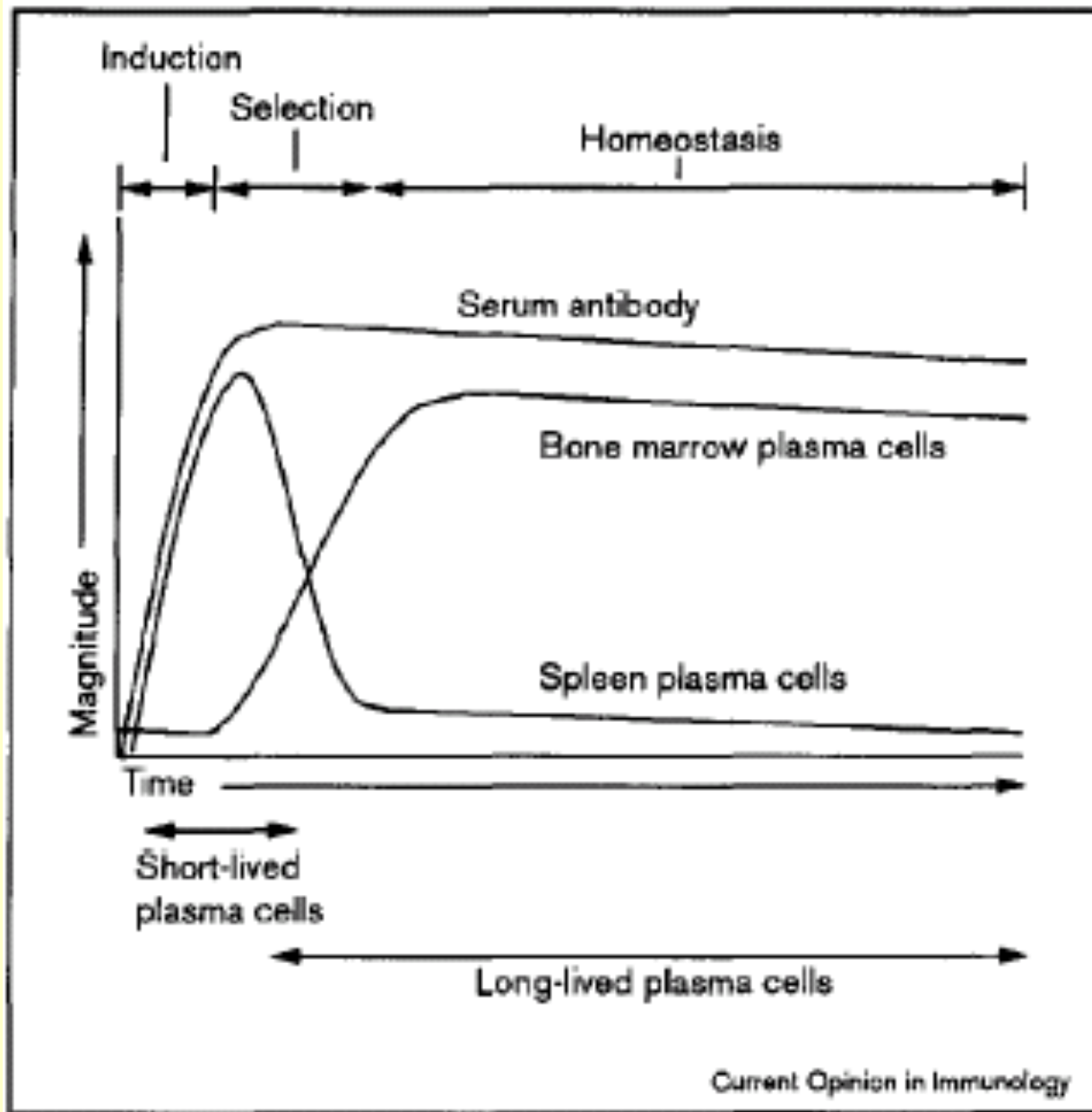
Knochenmark perivascular Sinus
Schleimhaut Lamina Propria
Milz rote Pulpa
Lymphknoten Medulla

Bei der primären Reaktion werden mehr B-Blasts und Gedächtnis-B-Zellen gebildet

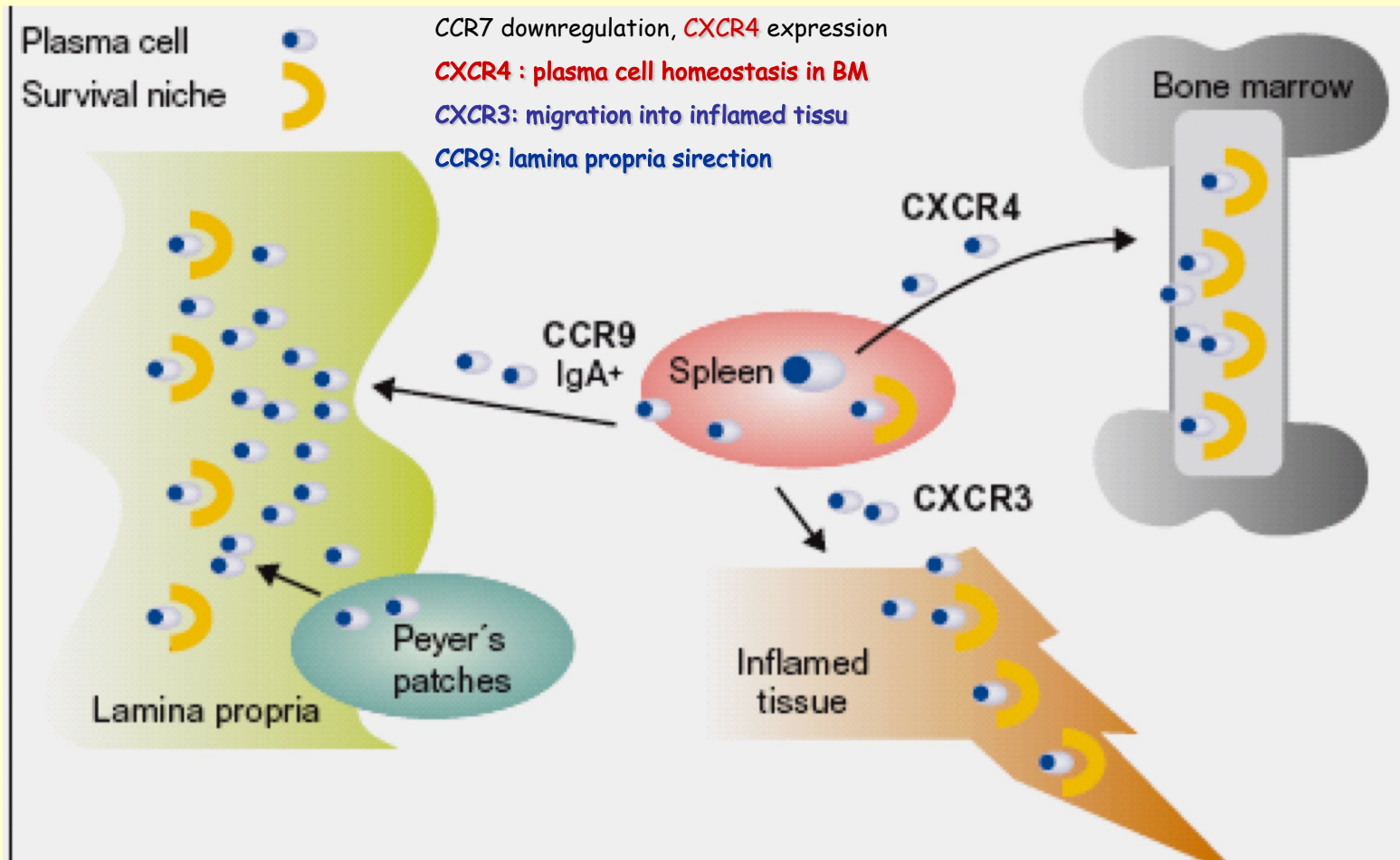
Bei der sekundären Gedächtnisreaktion differenzieren sich hauptsächlich Plasmazellen aus Gedächtnis-B-Zellen (5x).



Langlebige Plasmazellen



Orte der Plasma Zell Überleben



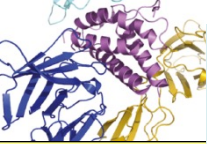
Plasmazellen, die in sekundären Lymphgeweben wie Milz und Peyer-Plaques gebildet werden, durch Chemokinrezeptoren werden rekrutiert und wandern in die Lamina propria, das Knochenmark oder entzündetes Gewebe.

Vergleich der primären und sekundären Antikörperantwort

	Primärreaktion	Sekundärreaktion
Antwortender Zelltyp	Naive B-Zelle	Gedächtniszelle
Häufigkeit spezifischer B-Zellen	1:10⁴ – 1:10⁵	1:10³
Isotyp der gebildeten Antikörper	IgM>IgG	IgG, IgA
Latenzzeit nach der Immunisierung	4-7 Tage	1-3 Tage
Affinität der Antikörper	gering	hoch
Somatische Hypermutation	gering	hoch
Menge der Antikörper	weniger	100-1000x höher

Eigenschaft	Naive B-Zelle	Gedächtnis-B-Zelle
Oberflächmolekül	IgM, IgD	IgG oder IgA oder IgE >IgM
Komplementrezeptoren	wenig	hoch
Anatomische Lokalisation	Milz	Lymphknoten, Knochenmark, Milz
Lebensdauer	kurz	lang
Rezirkulation	Ja (L-Selektin -HEV)	Ja (Gewebe)
BcR Affinität	niedrig	hoch
Adhäsionsmolekül	ICAM-1 wenig	viel

T-Zellen



Effektor und Gedächtnis T-Zellen

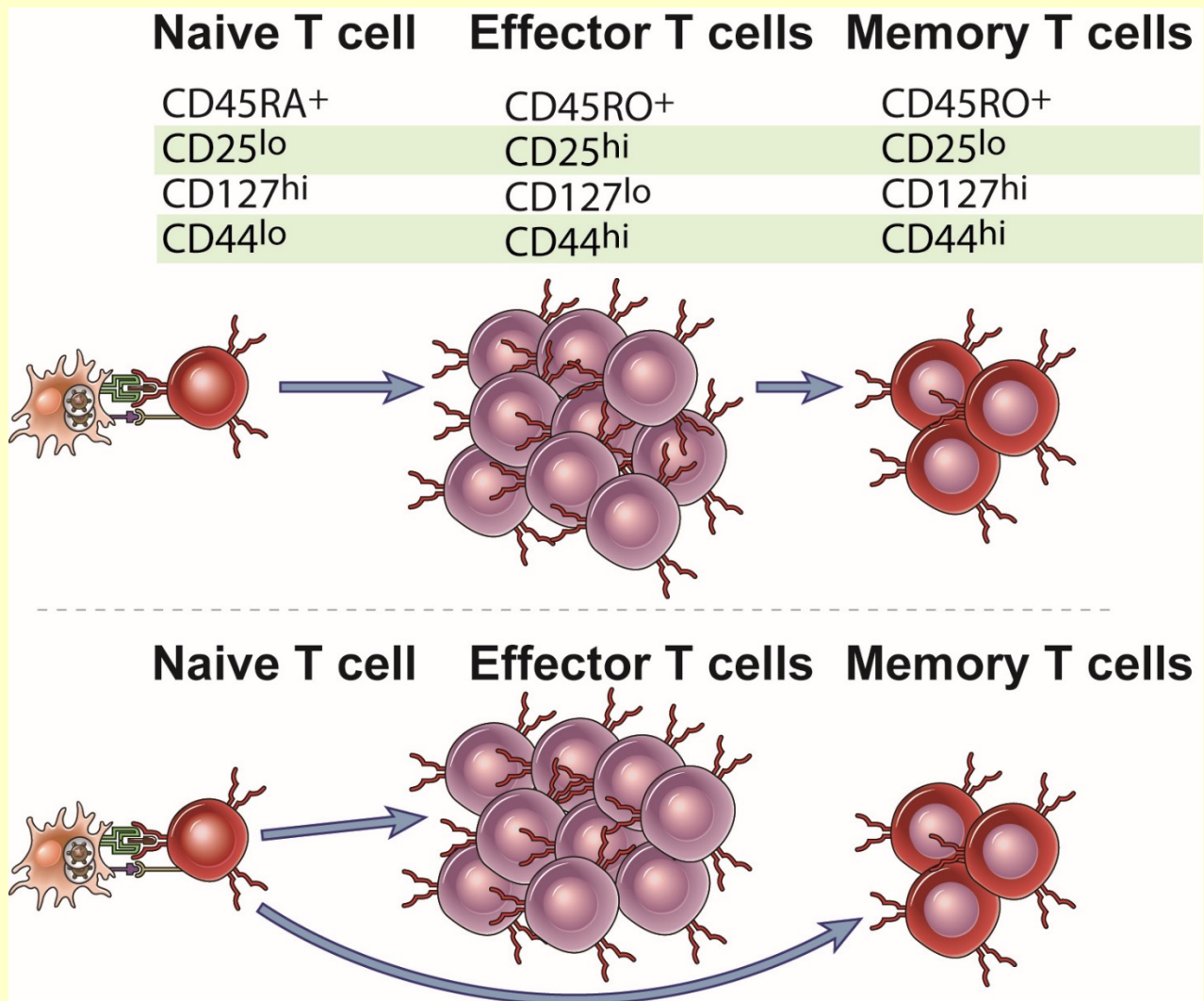
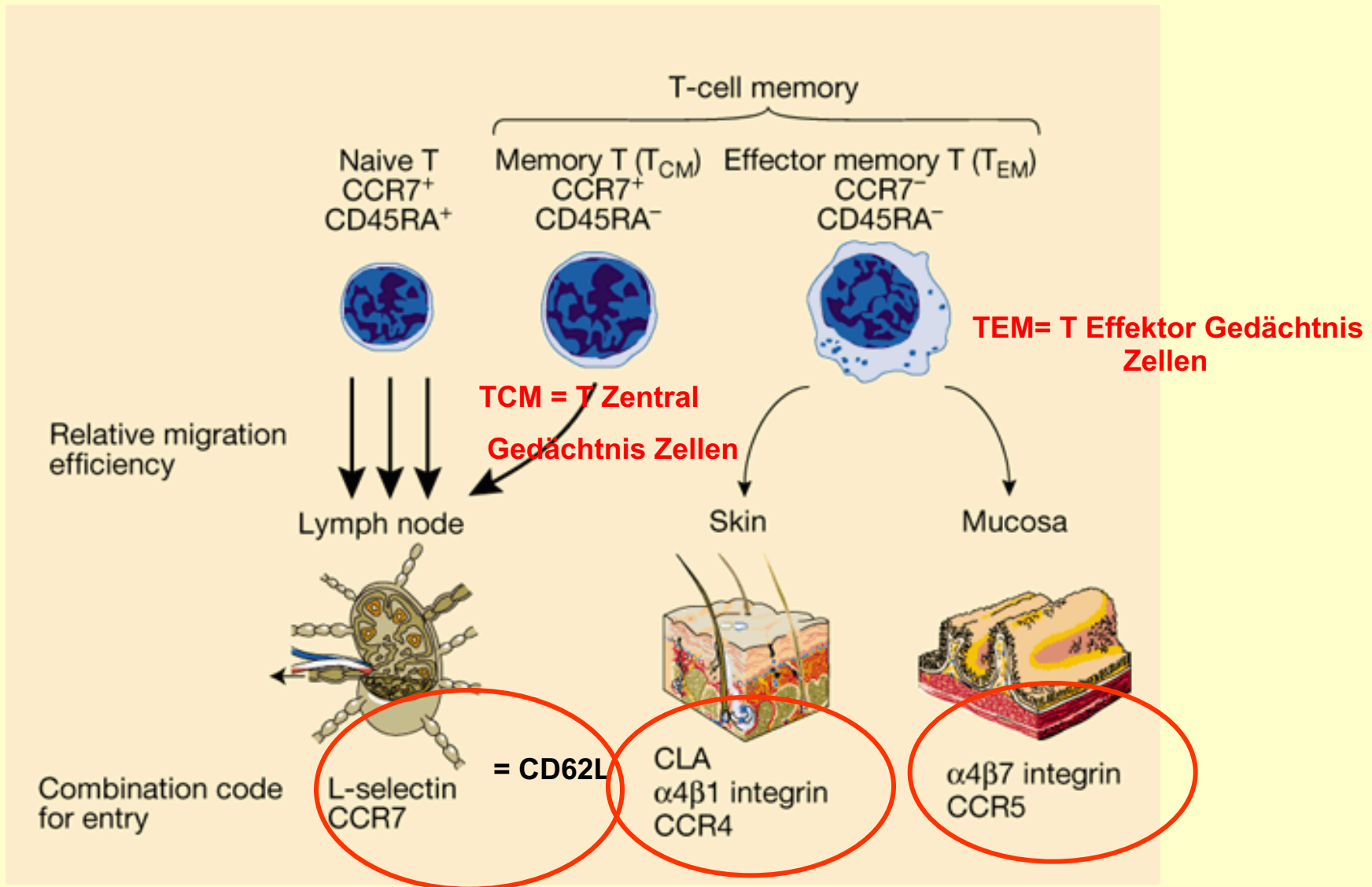


Fig. 9-19

Eigenschaft	Naive T-Zellen	Effektor-T-Zellen
CD28-B7 Kostimulation	Nötig für Aktivation	Nicht nötig
CD45 Isoform	CD45-RA	CD45-RO
Rezirkulation-Homing	HEV – sekundäre Lymphgewebe	Zur Entzündung
Adhäsionsmoleküle:		
CD2	Wenig	Viel
LFA-1	Wenig	Viel
L-Selektin	Viel	Wenig
VLA-1,4	wenig	Viel
CD44	wenig	viel

T-Zell Gedächtnis ist systemisch



Veränderung von T-Zellen während der Immunantwort

T-Zellen	Naiv	Effektor	Gedächtnis
PHENOTYP:	Kleine, ruhende Zellen	Große, aktivierte Zellen	Kleine, ruhende Zellen
Hochaffine IL-2R (CD25)	niedrig	hoch	niedrig
Lymphknoten homing Receptor (CD62L)	hoch	niedrig	niedrig, variable
Adhäsionsmoleküle: Integrine, CD44	niedrig	hoch	hoch
Chemokinrezeptor: CCR7	hoch	niedrig	variabel
CD45-Isoformen:	CD45RA	CD45RO	CD45RO, variable
EFFEKTORFUNKTION	Nach Tagen	Ja	Nach Stunden !!!
APC:	meistens DC	-	B-Zellen, Makrophagen, DC
MIGRATION, HOMING:	Lymphknoten	Entzündliche Gewebe	Entzündliche Gewebe Schleimhautoberfläche

Überleben von Antigen-spezifisch Gedächtnis CD62L^{hi}CD8⁺ T-Zellen nach Influenzavirus Infektion

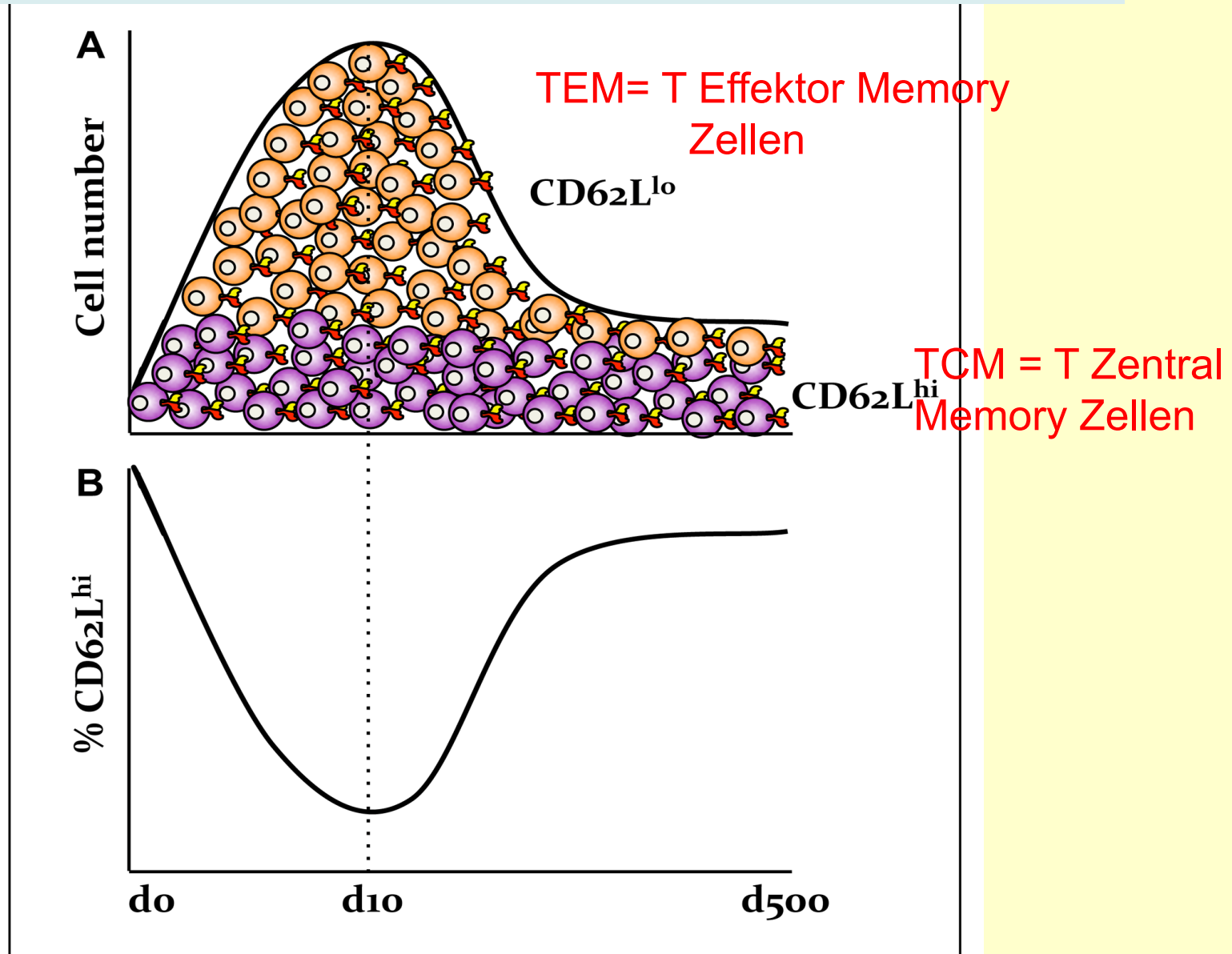
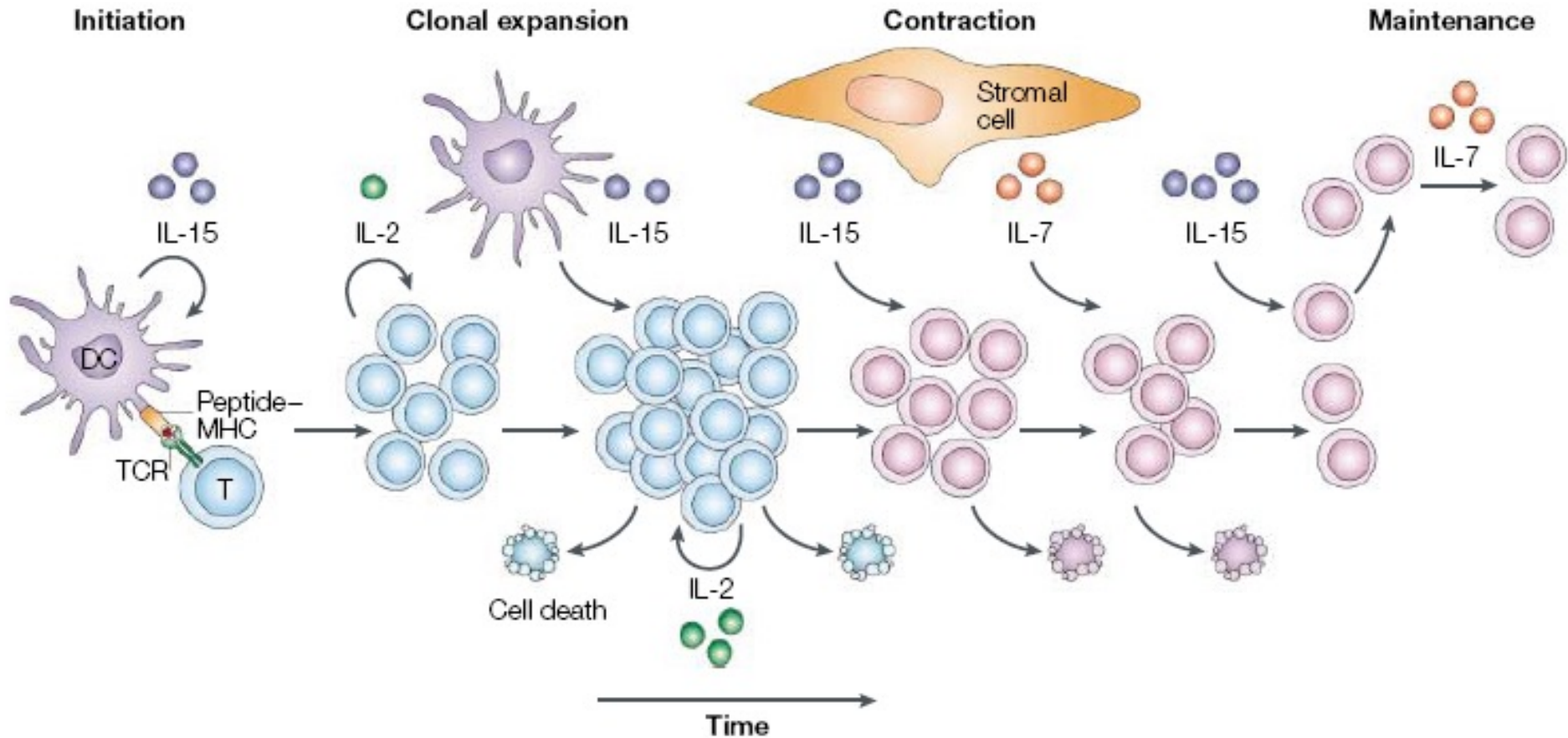


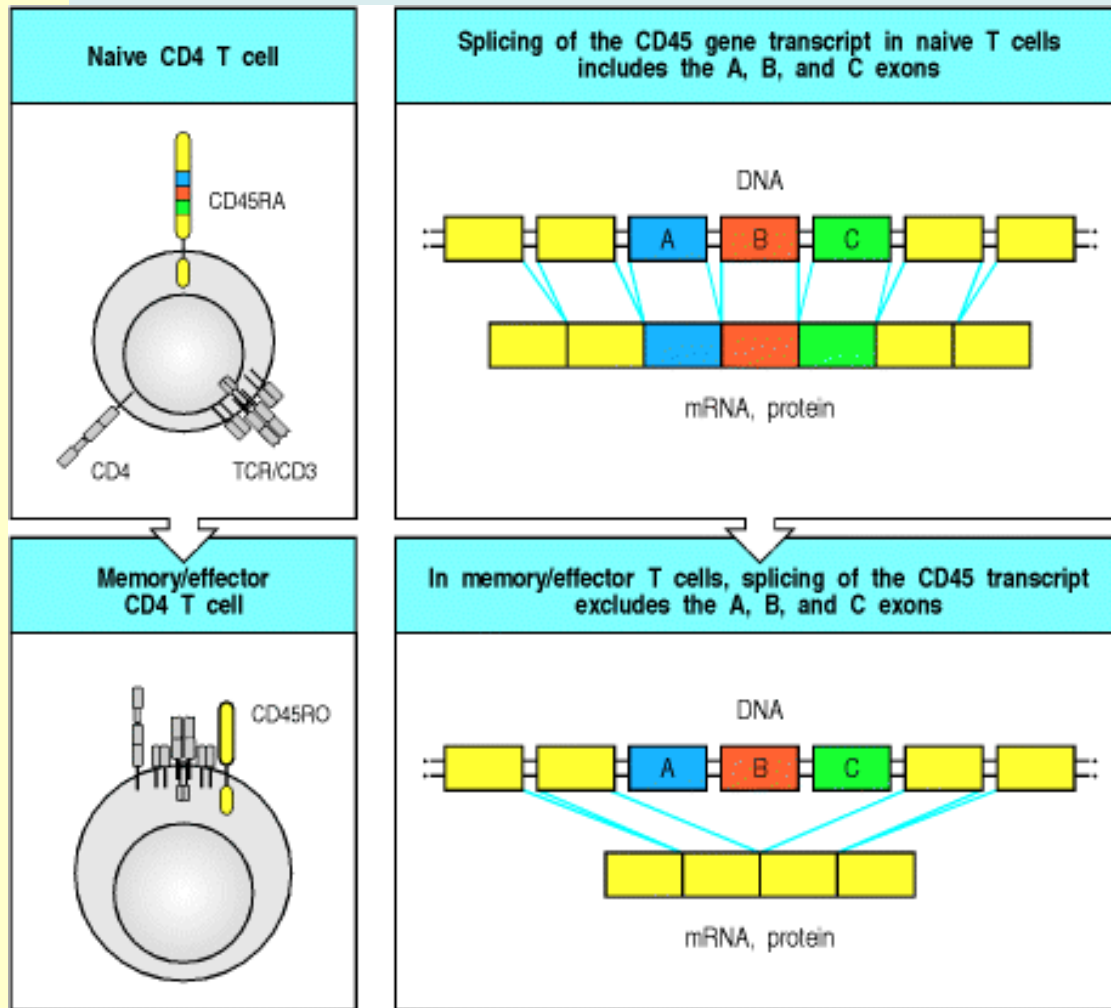
Figure 1 Kedzierska et al

Die Kontrollpunkte der Bildung von Gedächtnis-T-Zellen



Gedächtnis-T-Zellen: IL-15-abhängige Proliferation, IL-7-abhängiges Überleben

2. Veränderte CD45 Isoform exprimiert auf den T-Zellen



CD45 ist eine membran-
überspannende Tyrosin-
Phosphatase

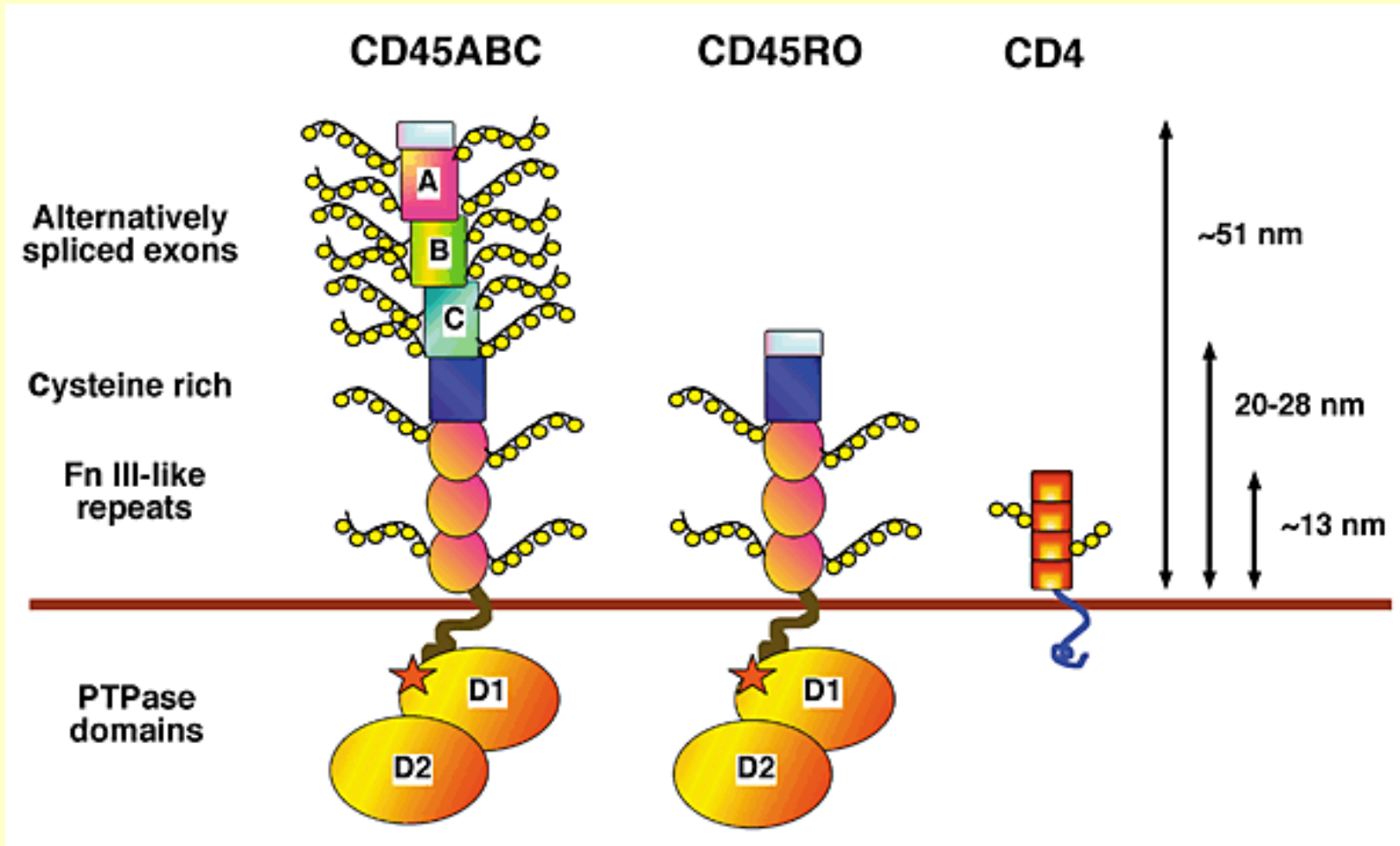
→ Naive T-Zellen exprimieren
eine hohe MW Isoform
→ CD45RA

→ Durch alternatives Spleißen
in T-Gedächtniszellen die
Exone A B C sind entfernt

→ CD45RO lagert sich mit TcR
und Korezeptoren zusammen

kürzere extrazelluläre Domäne → engere Assoziation mit
TcR → effektivere Signaltransduktion

CD45 Isoformen

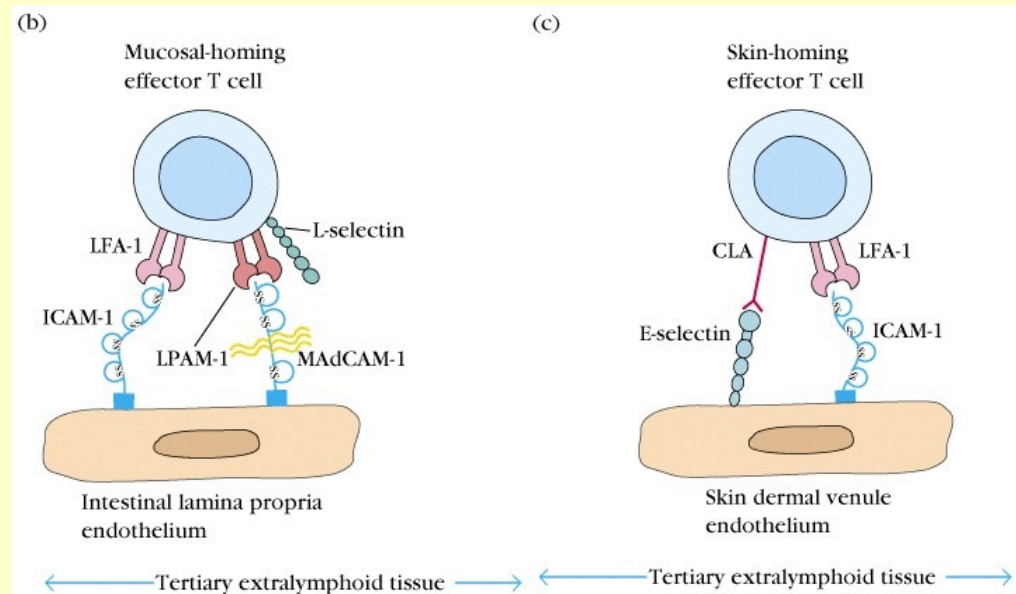
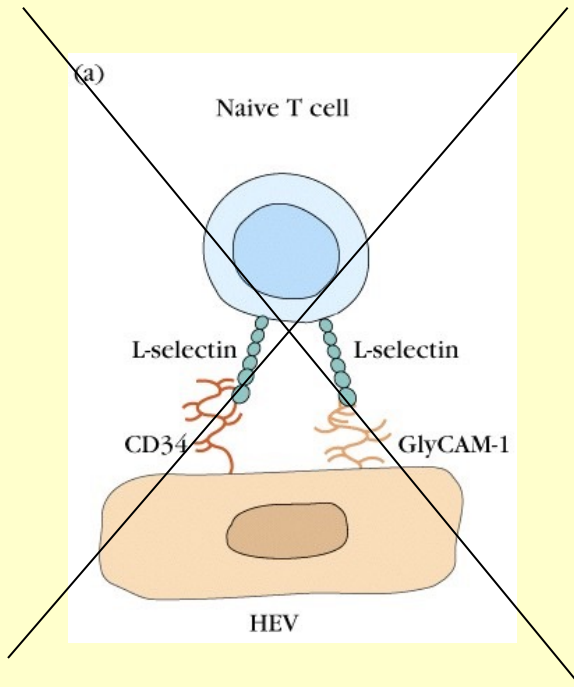


3. Verändertes Zelloberflächen- Adhäsionsmolekül-Muster

- **L-Selektin (CD62L)-Exprimierung sinkt**
- **Erhöht sich:**
 - **VLA-4 (Ligand von VCAM-1: Endothelium, FDC)**
 - **LFA-1, CD2, LFA-3**
 - **CD44 (Hyaluronic Säure Rezeptor)**

4. Gedächtnislymphozyten verändern das *homing*-Verhalten

- Naive Zellen wandern – „*home*” - ins sekundäre Lymphgewebe → die primäre Immunantwort ist lokal
- Gedächtniszellen wandern (Extravasation) in die Entzündungsgewebe → Gedächtnis ist systemisch



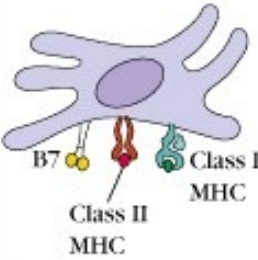

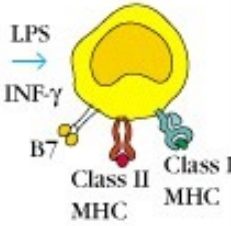
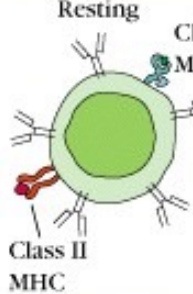
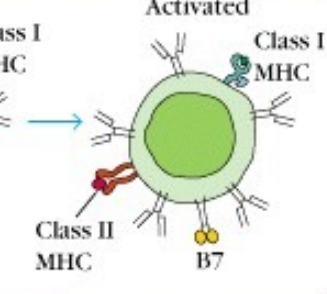
Gewebe – „homing ist spezifisch:

- CLA-1: cutaneous carbohydrate antigen: Haut „homing”
- LPAM-1 ($\alpha 4\beta 7$) integrin: Schleimhaut „homing”

Der Anteil der Gedächtniszellen wächst mit dem Alter

Lymphozyten Subgruppen /Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Jahre	1-2 Jahre	2-6 Jahre	6-12 Jahre	12-18 Jahre
4/45RA/62L – naiv	89%	88%	83%	79%	70%	58%	51%
8/45RA/62L – naiv	79%	77%	72%	71%	64%	58%	56%
3/45RO – Gedächtniszellen	14%	13%	12%	19%	27%	33%	41%

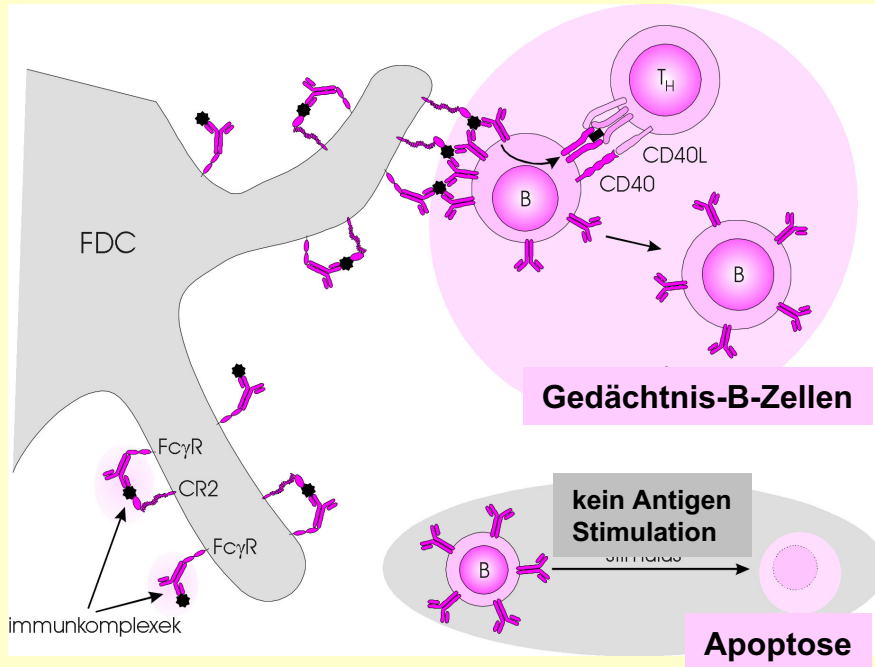
Antigenpräsentierende Zellen sind unterschiedlich

	Dendritic cell	Macrophage		B Lymphocyte	
					
Antigen uptake	Endocytosis phagocytosis (by Langerhans cells)	Phagocytosis	Phagocytosis	Receptor-mediated endocytosis	Receptor-mediated endocytosis
Class II MHC expression	Constitutive (+++)	Inducible (-)	Inducible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Co-stimulatory activity	Constitutive B7 (+++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)
T-cell activation	Naive T cells Effector T cells Memory T cells	(-)	Effector T cells Memory T cells	Effector T cells Memory T cells	Naive T cells Effector T cells Memory T cells

Aktivierung der Effektor / Gedächtnis- T-Zellen benötigen keine B7 Kostimulation.

Antigenspezifische Gedächtnis-B-Zelle mit hochaffinen Oberflächimmunglobulin nimmt Antigen in kleiner Dosis auf und präsentiert Peptide mit MHC-II den Gedächtnis-T-Zellen → effektivere APC

1. T und B-Zellen mit höchster BcR und TcR Affinität kämpfen für das Antigen um Überlebenssignal zu bekommen



Ursprung des Überlebenssignals:

- Kleine Mengen des Antigens sind auf der Oberfläche des FDC als Immunkomplex (ICCOSOME) gebunden und sie induzieren die Verteilung und Überleben der Gedächtniszellen.
- Antigene mit Kreuzreaktion
- Idiotyp-spezifische Antikörper.
- Erhöhte TLR9 (CpG) Signalübertragung in den B-Gedächtniszellen.

Komponenten der wiederholten Immunantwort

Klonale Proliferation der antigenspezifischen Zellen führt zur Bildung von:

→ Effektorzellen → Tod durch Apoptose

→ Gedächtniszelle → Überleben

→ größere Häufigkeit der antigenspezifischen Zellen

1. T und B-Zellen mit höchster BcR und TcR Affinität haben größere Chance das Antigen zu binden, und dadurch die apoptotischen Mechanismen zu überwinden
2. Veränderte CD45 Isoformen (T-Zelle)
3. Verschiedene Zelloberflächen-Adhäsionsmoleküle werden exprimiert
4. Verschiedene antigenpräsentierende Zellen (APC)
5. Verändertes Homing (Rezirkulation - Ansiedlung) der Lymphozyten

Klinische Folge - Impfungen

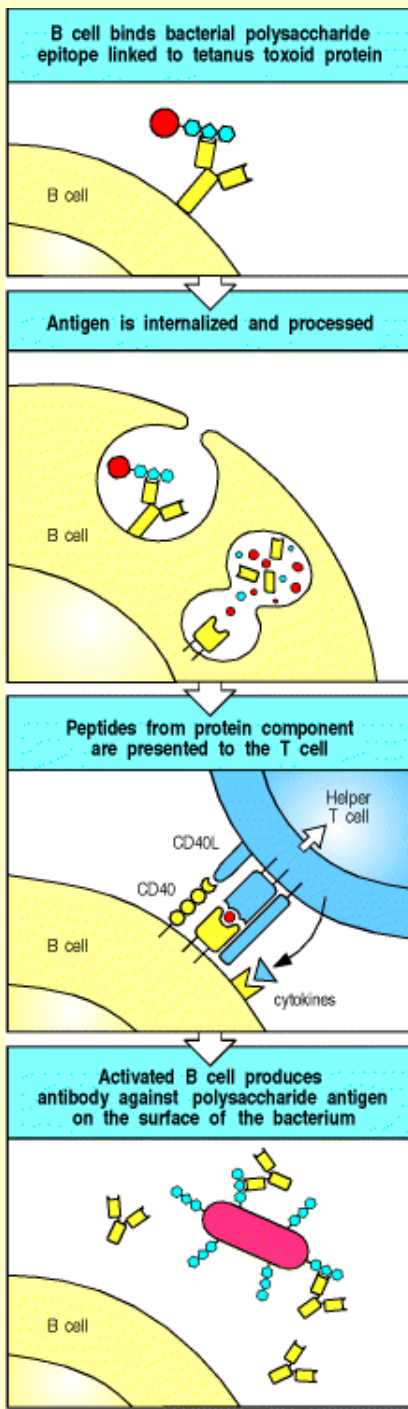
Das Ziel ist, durch wiederholte künstliche Eingabe des Antigens in den Körper ein antigenspezifisches Gedächtnis hervorzurufen.

**Problem: T-unabhängige Antigene
(z.B.: Polysacharidantigene, Lipidantigene)**

**Immunologisches Gedächtnis ist ein
T-abhängiger Prozess**

Impfung führt zur Bildung neutralisierender Antikörper

Infektionskrankheit	Impfstoff	Abwehrmechanismus
Polio	Oral attenuiertes Virus	Neutralisation des Virus durch mukosalen IgA
Tetanus, Diphtherie	Toxoid (verändertes Toxin)	Toxinneutralisierung durch systemisches IgG
Hepatitis A,B	Rekombinantes virales Hülleprotein	Virusneutralisierung durch systemisches IgG
Pneumococcus und Haemophilus Pneumonie	Konjugierte Vakzine: Bakterielles Kapselpolysaccharid mit einem Protein gekoppelt	IgM und IgG vermittelte Opsonisation und Phagozytose. Komplementaktivierung



Mit Polysaccharidantigenen verknüpfte Proteinantigene ermöglichen es, dass die T-Zellen den polysaccharidspezifischen B-Zellen helfen, sich zu B-Gedächtniszellen umzuwandeln

Der Impfstoff gegen Haemophylus Influenzae B besteht aus einem Konjugat aus bakteriellem Polysaccharid und Tetanustoxoidprotein.

B-Zellen erkennen das Polysaccharid, nehmen das ganze Konjugat auf und präsentieren die Toxoid-Peptide mit-MHC-II.

T-Helferzellen, die auf eine frühere Impfung gegen das Tetanustoxoid hin gebildet wurden, erkennen den Peptid-MHC-Komplex und regen die B-Zellen zur Produktion von Antikörpern gegen das Polysaccharid an.