

# Grundlagen der Immunologie

*13-14. Vorlesung*

## **Humorale Immunantwort**

B-Zell Aktivierung

Klonale Selektion

Keimzentrum Reaktion: Isotyp Wechsel, Affinitätsreifung

# Adaptive Immunantwort

```
graph TD; A[Adaptive Immunantwort] --> B[Zelluläre]; A --> C[Humorale]; B <--> C;
```

**Zelluläre**

**Humorale**

# Hauptstadien der adaptiven Immunantwort

**Antigenerkennung**

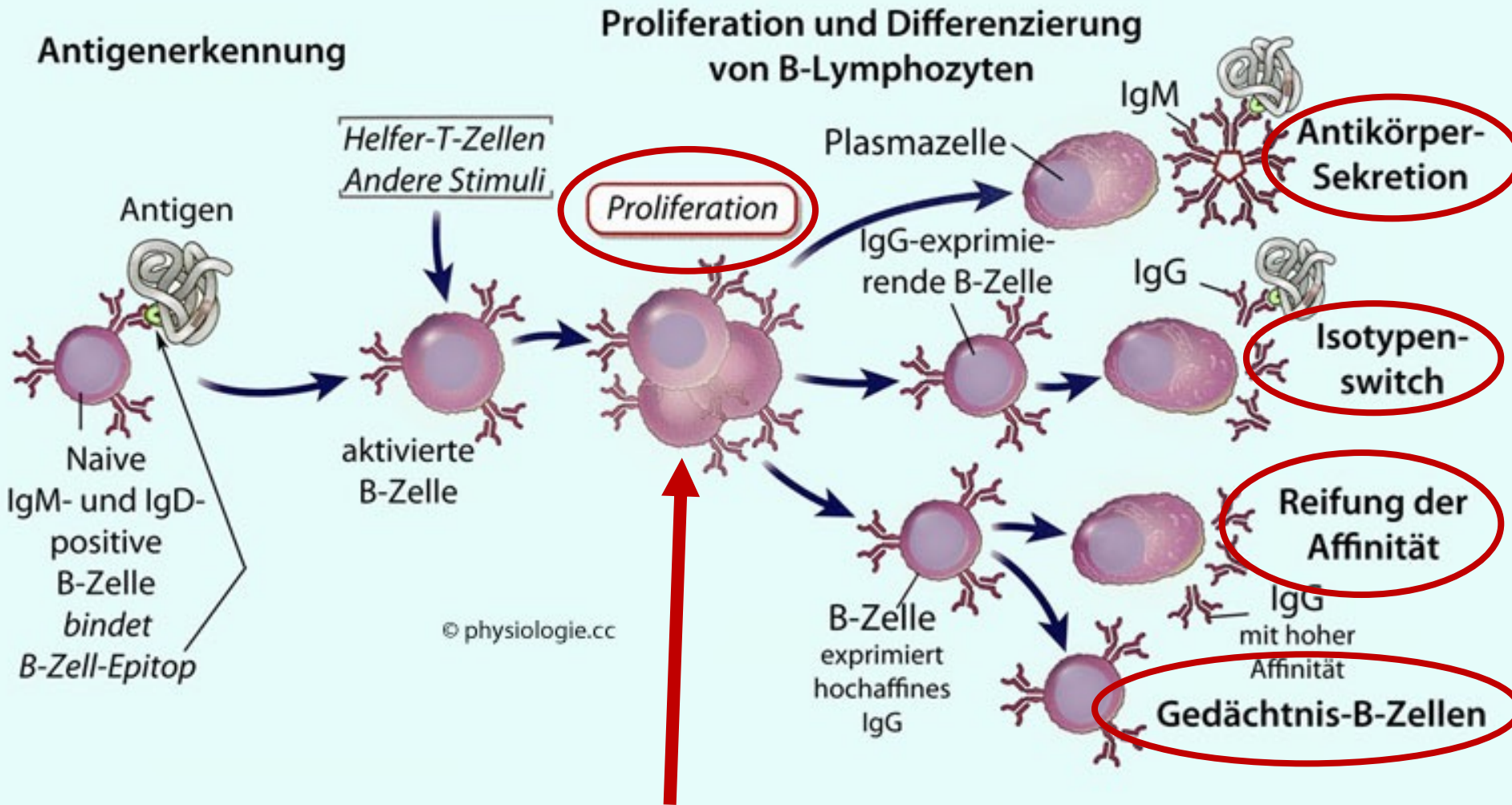


**Aktivierung, Differenzierung**



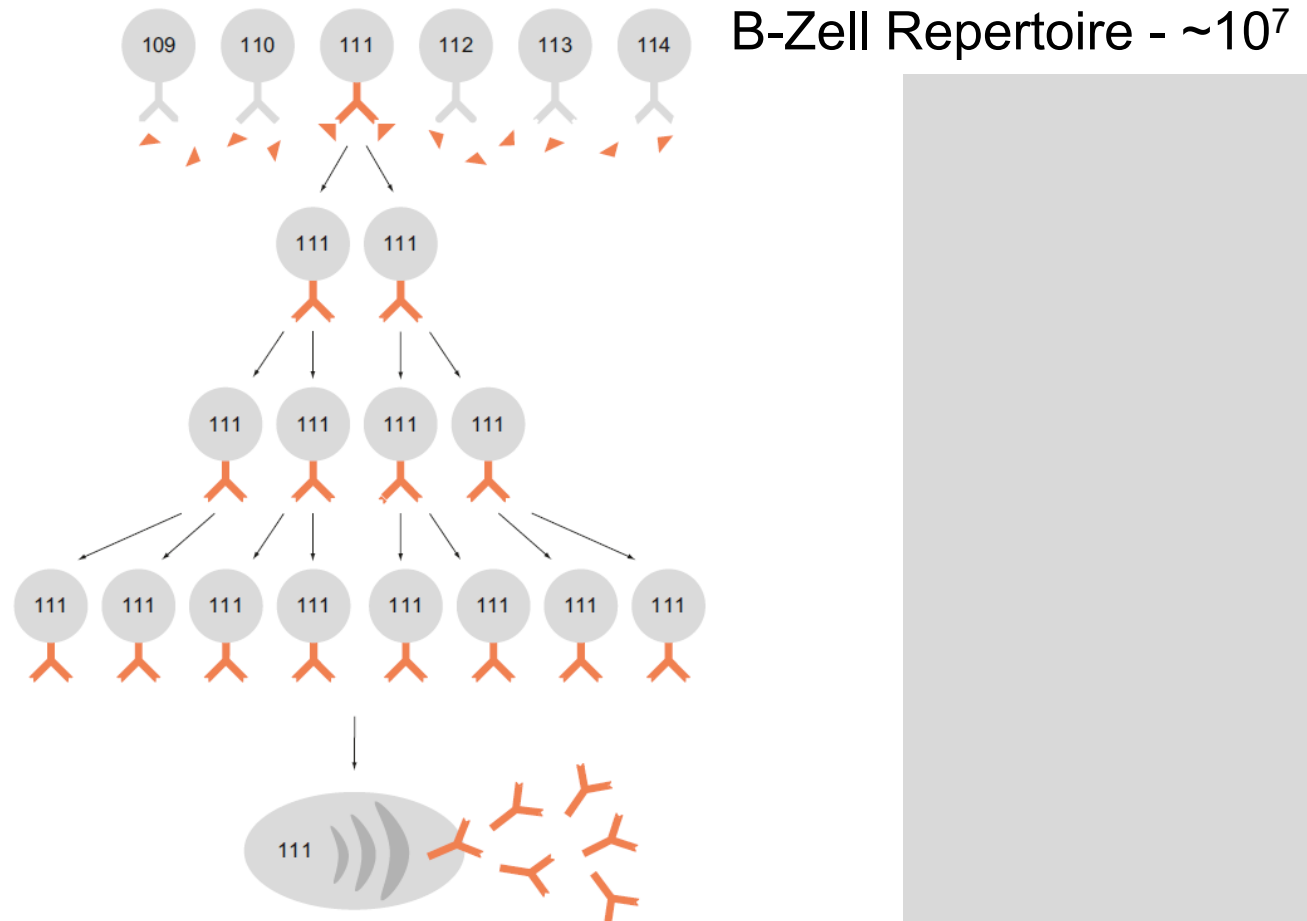
**Effektorfunktionen**

# Stadien der B-Zell-Aktivierung



**Antigen-induzierte klonale Proliferation**

# Antigen-induzierte klonale Proliferation

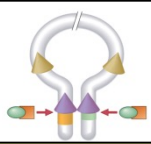


**Abb. 3.1** Regulation der Antikörperproduktion durch klonale Selektion. Antigenbindung aktiviert die wenigen B-Zellen, deren BCRs das Antigen mit hoher Affinität binden. Von den mehr als  $10^7$  verschiedenen BCR-Spezifitäten sind hier nur sechs abgebildet. Die aktivierte B-Zelle teilt sich das erste Mal innerhalb von 18–24 h, dann noch schneller und bildet einen Klon, der schließlich aus Millionen von B-Zellen derselben Spezifität bestehen kann. Ein Teil dieser B-Zellen differenziert sich zu Plasmazellen, welche Antikörper dieser Spezifität in löslicher Form sezernieren

## Frank Macfarlane BURNET – 1958 Nobelpreis

- **Die Axiome der Theorie der klonalen Selektion**
- Die Antikörperdiversität entsteht unabhängig vom Antigenkontakt. => BCR (TCR) Repertoire (Pool)
- Jede B-Zelle exprimiert Antikörper einer einzigen Spezifität.
- Nur B-Zellen, welche Antigen binden, vermehren sich (bilden einen Klon) und differenzieren zu Plasmazellen.
- Die Plasmazellen eines Klons sezernieren Antikörper derselben Spezifität.
- Wenn unreife B-Zellen ihr Antigen binden, werden sie eliminiert (▶ Abschn. 9.1).

# **B-Zell-Aktivierung**



# B-Zell Aktivierung

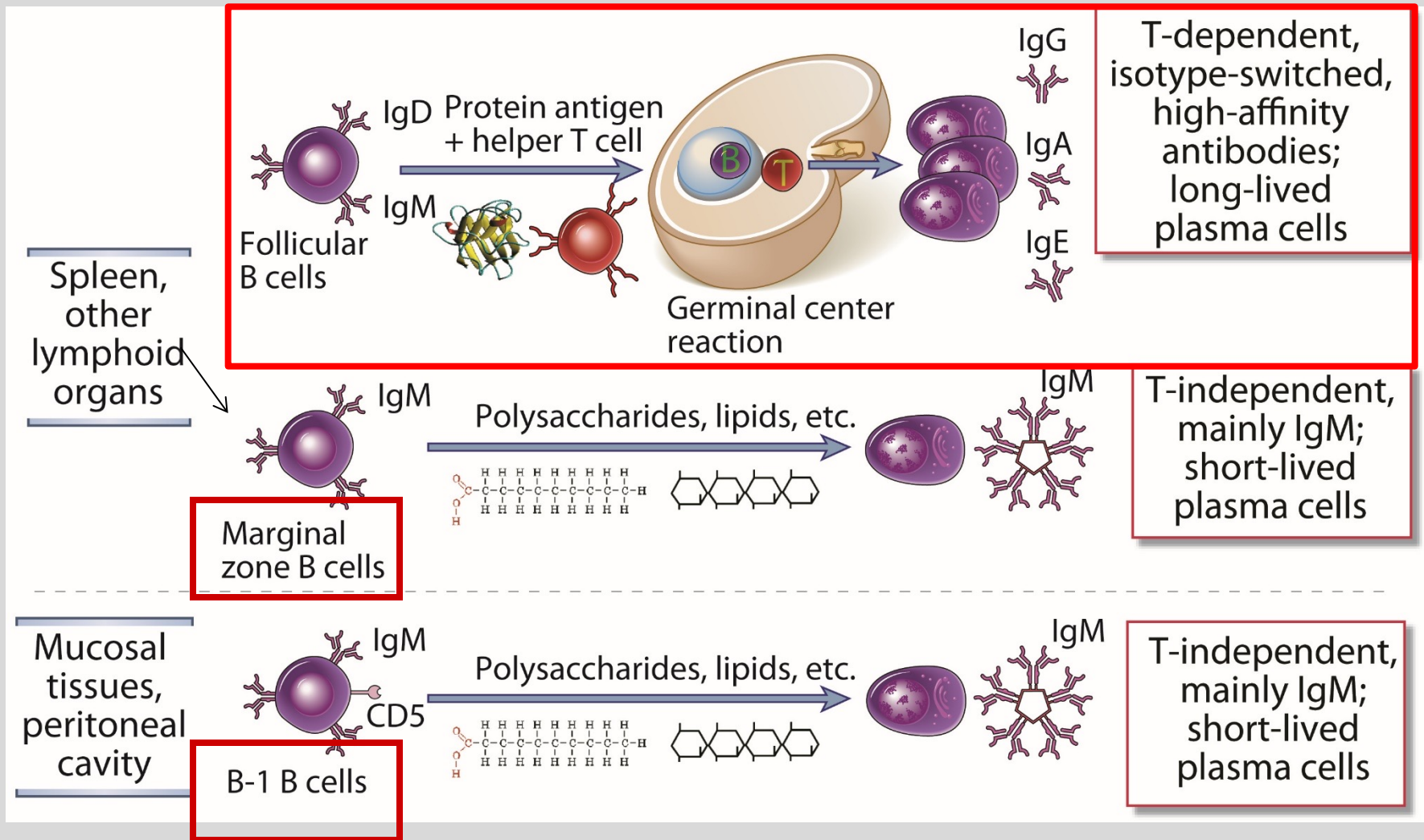
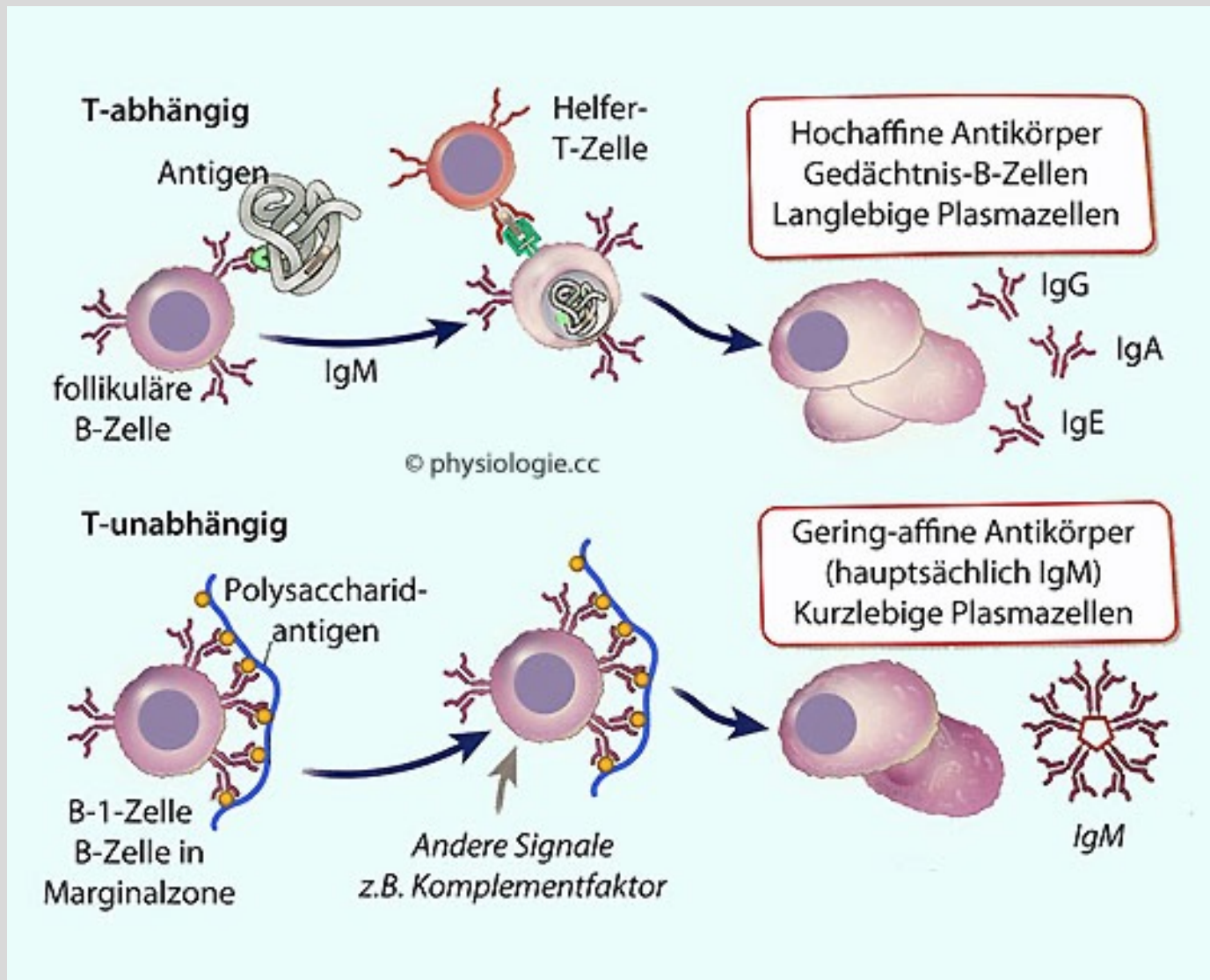


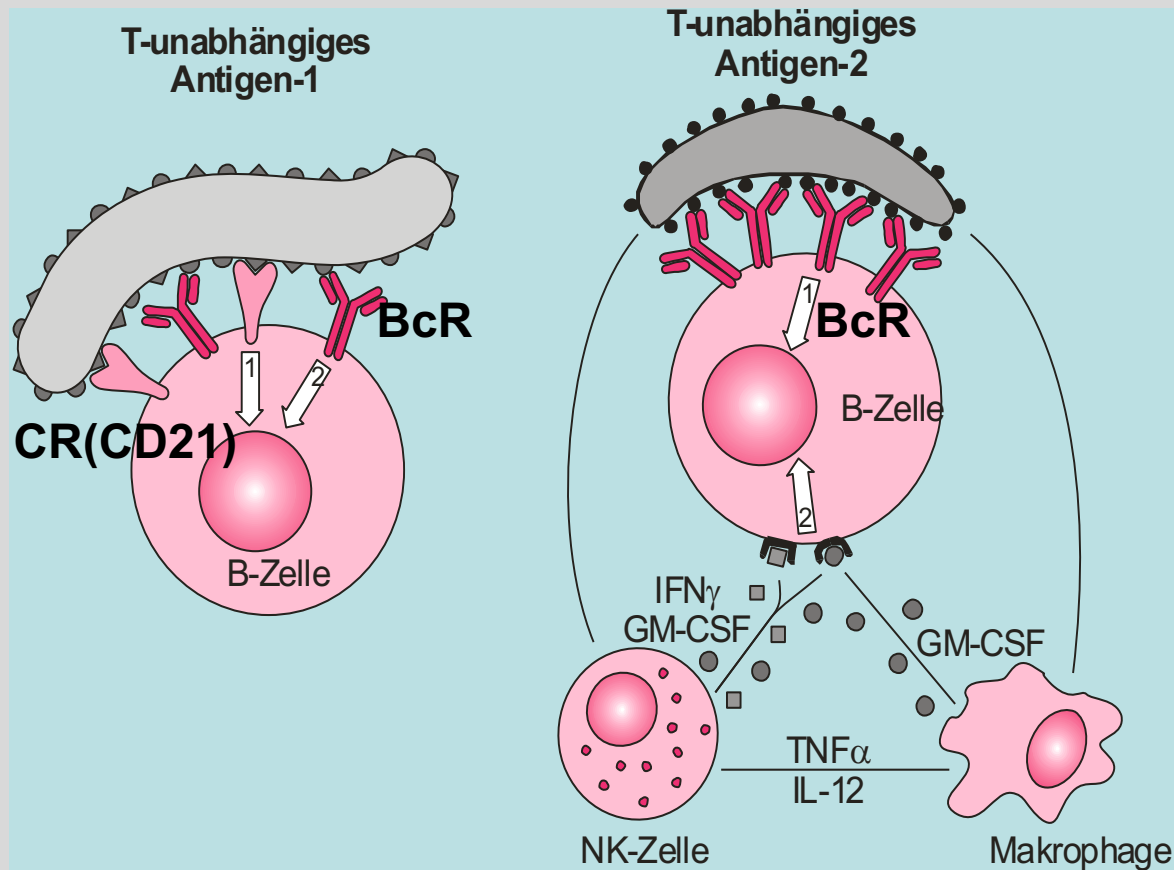
Fig. 11-3



# Eigenschaften der T-Zell-abhängigen und unabhängigen B-Zell Aktivierung



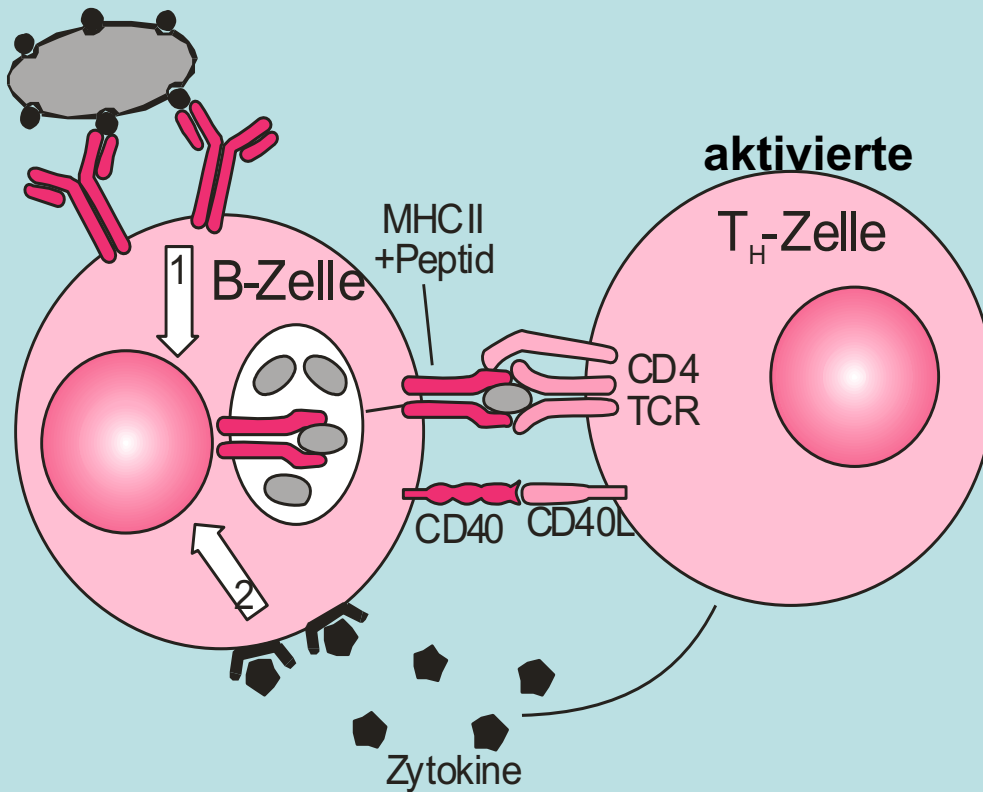
# B-Zell-Aktivierung durch T-unabhängige (TI) Antigene



**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



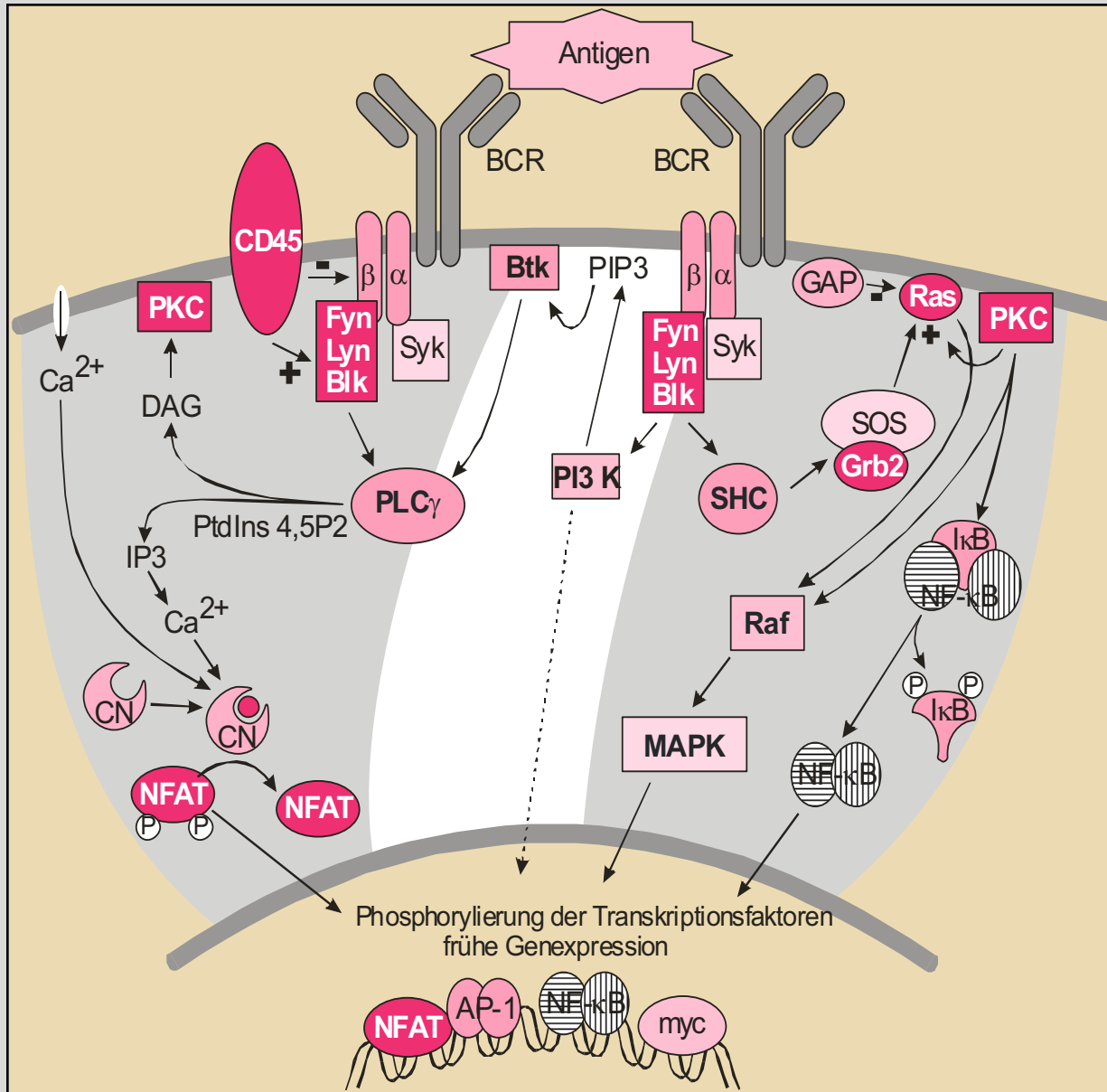
Für B2-Zell-Aktivierung  
sind zwei Signale nötig:

1. von BCR (Antigenrezeptor)
2. von T-Helfer-Zellen

# 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-Rezeptor-Signalisierung



1. PTK-Aktivierung

2. Ca<sup>++</sup> Signal

3. Aktivierung der Transkriptionsfaktoren

4. Expression von Genen

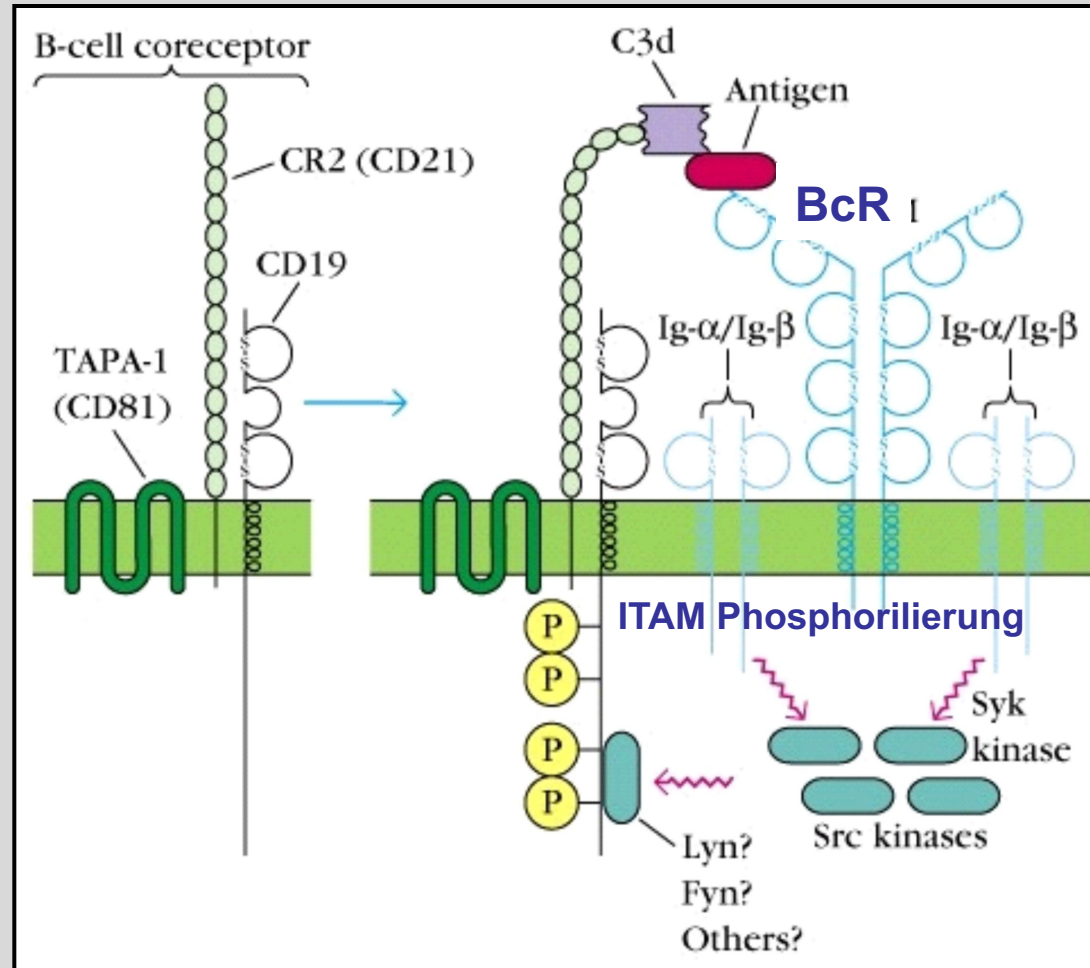
# B-Zell-Korezeptoren

## 1. Aktivierung:

- Signal 1: BcR- Ig $\alpha/\beta$
- Signal 2: Korezeptoren CD19, CD21, CD81 und Leu13 bilden ein tetrameren Korezeptor-Komplex

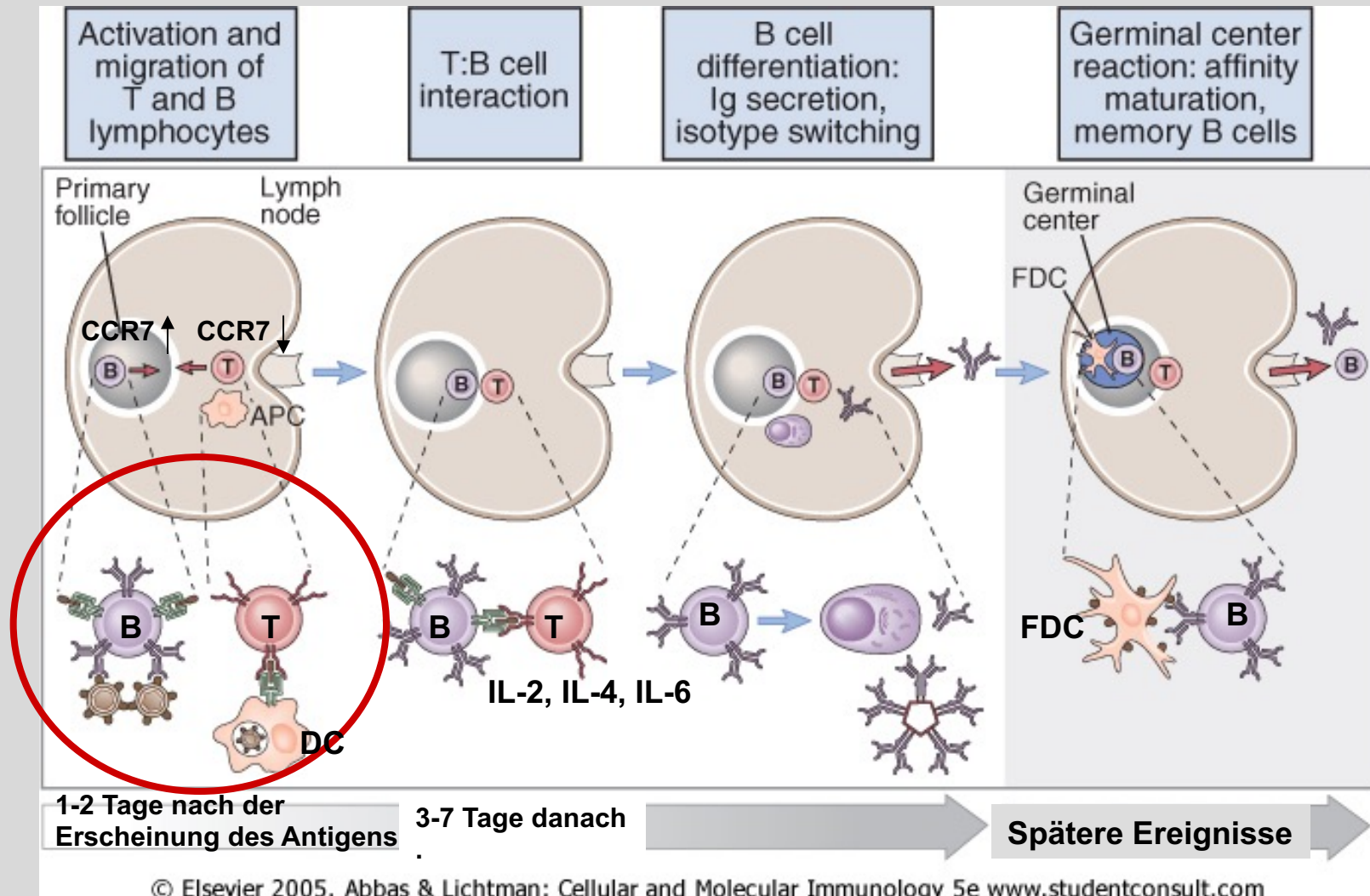
## Inhibierende Korezeptoren:

- CD22
- Fc $\gamma$ RIIb

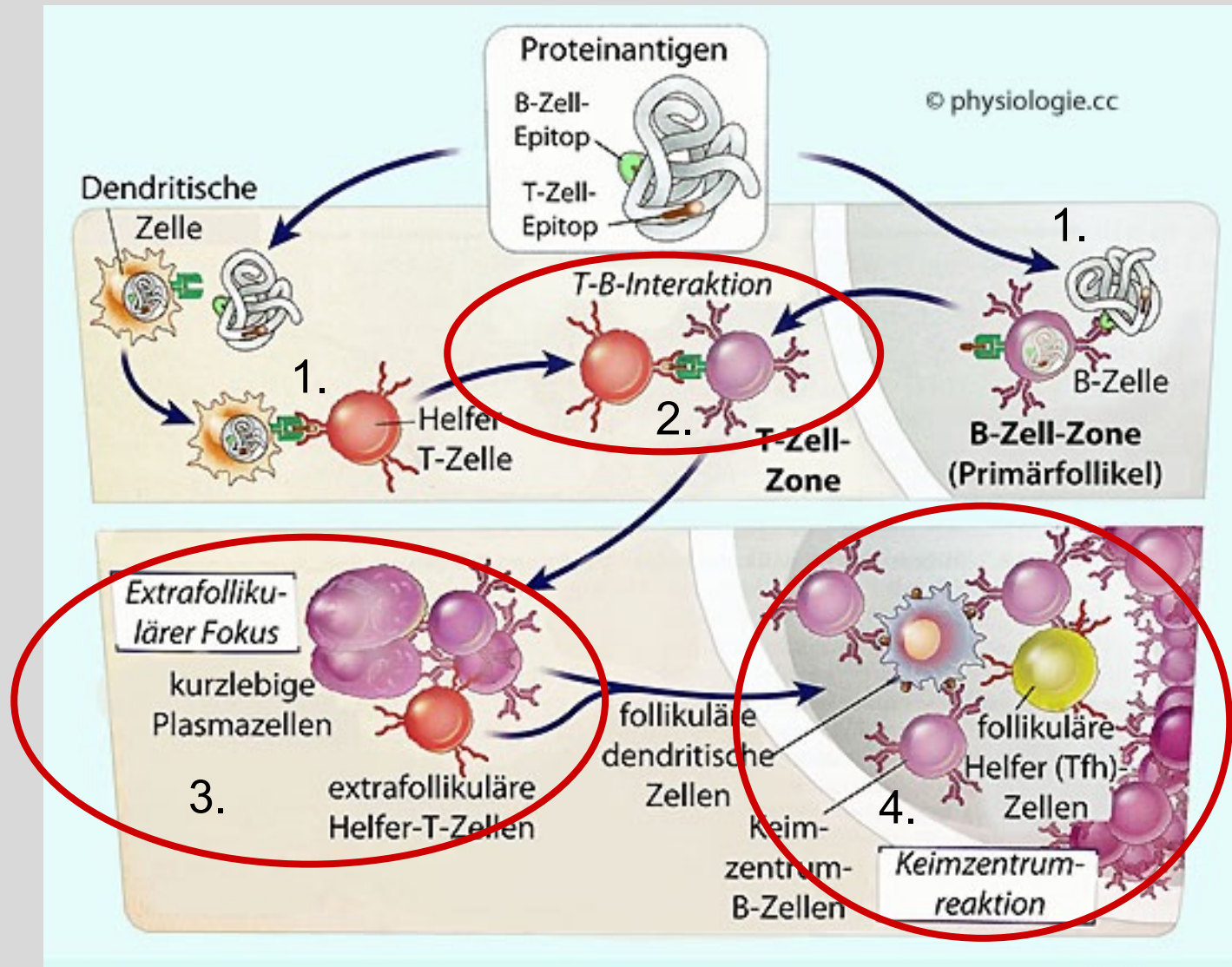




# Gekoppelte Erkennung: Antigen-induzierte Aktivierung der T- und B-Zellen



# Extrafollikulärer Fokus → Keimzentrumreaktion





# Entstehung des Primärfokus= Extrafollikuläre-Reaktion

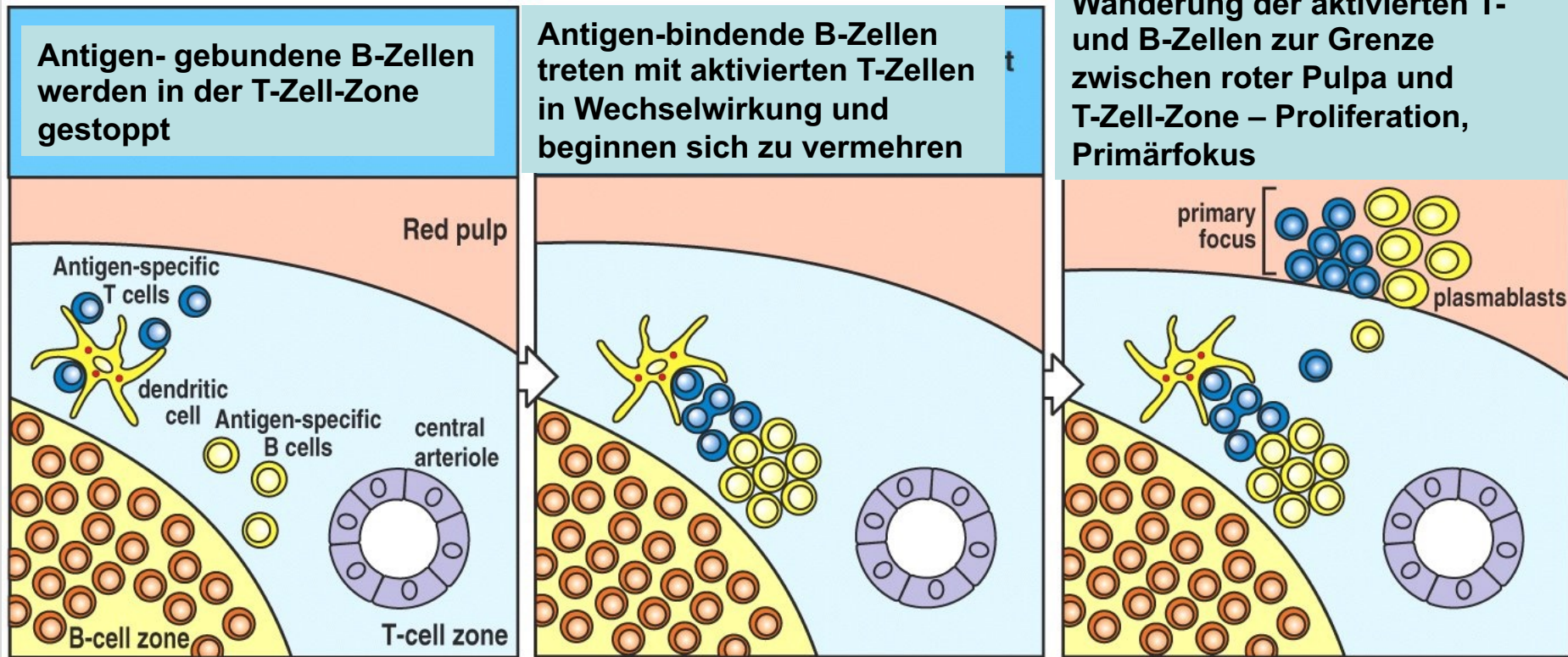


Figure 9-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

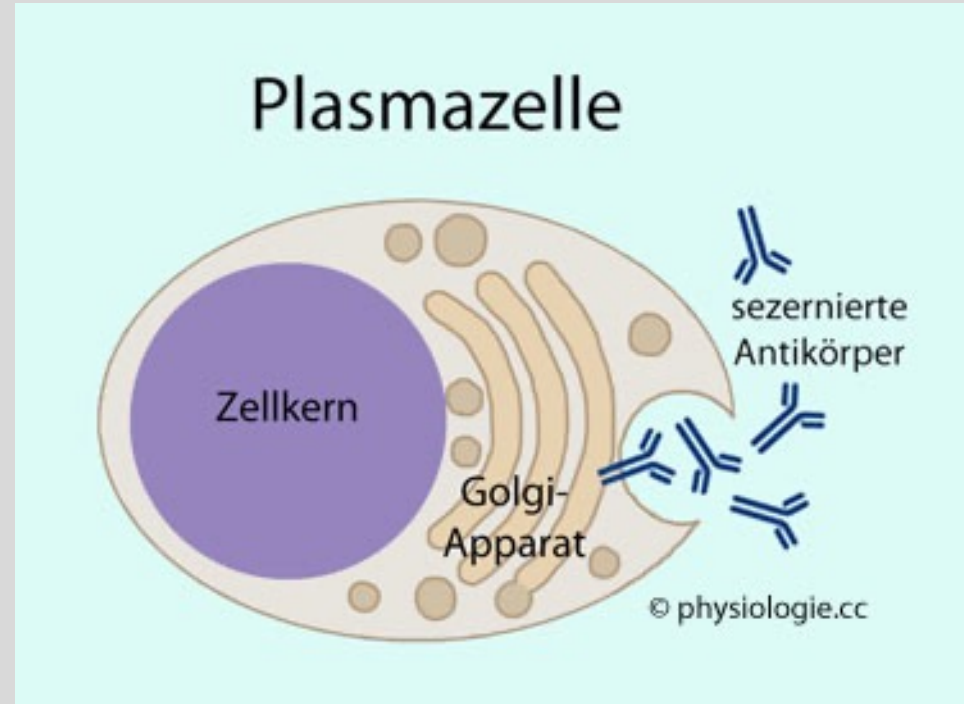
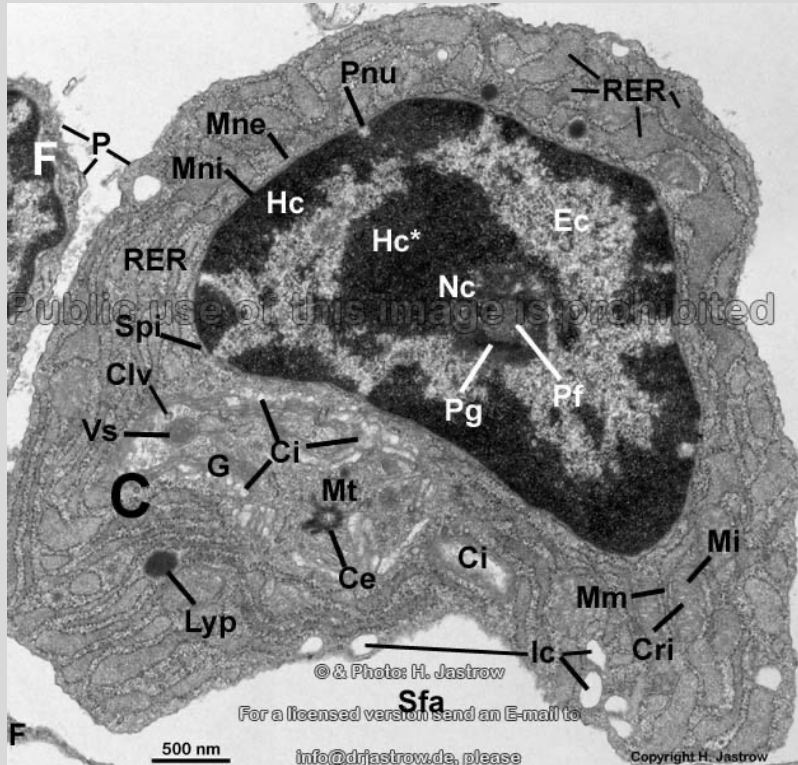
Milz – marginale Zone verbindende Kanäle =  
T-Zone/rote Pulpa Grenze

Lymphknoten – in den parafollikulären Zonen

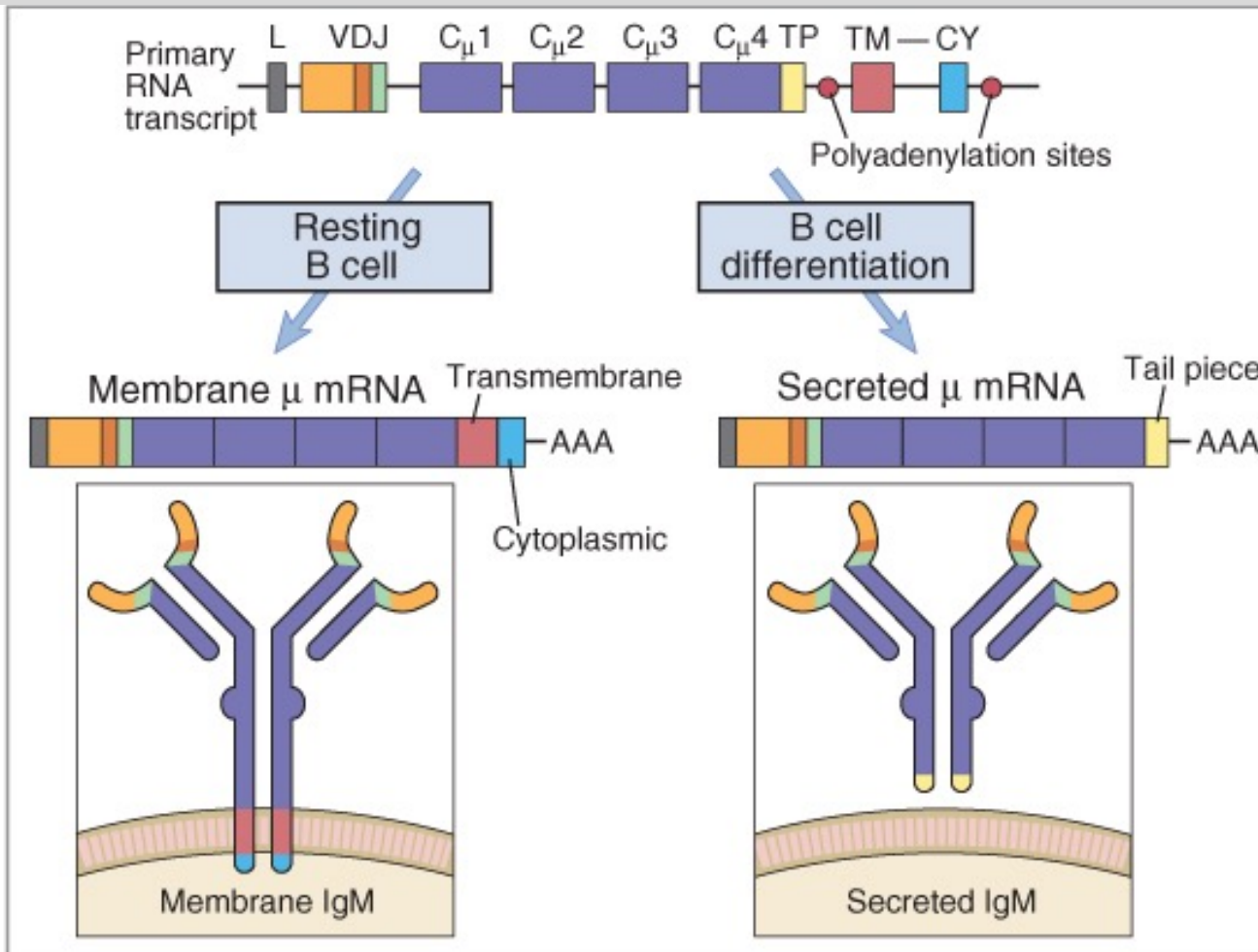
→ **kurzlebende IgM-sezernierende Plasmazellen**

→ **Erste Abwehr gegenüber dem stimulierenden Antigen**

# Plasmazellen sind die letzten irreversiblen Differenzierungsformen der B-Zellen



# Plasmazellen sezernieren lösliche IgM

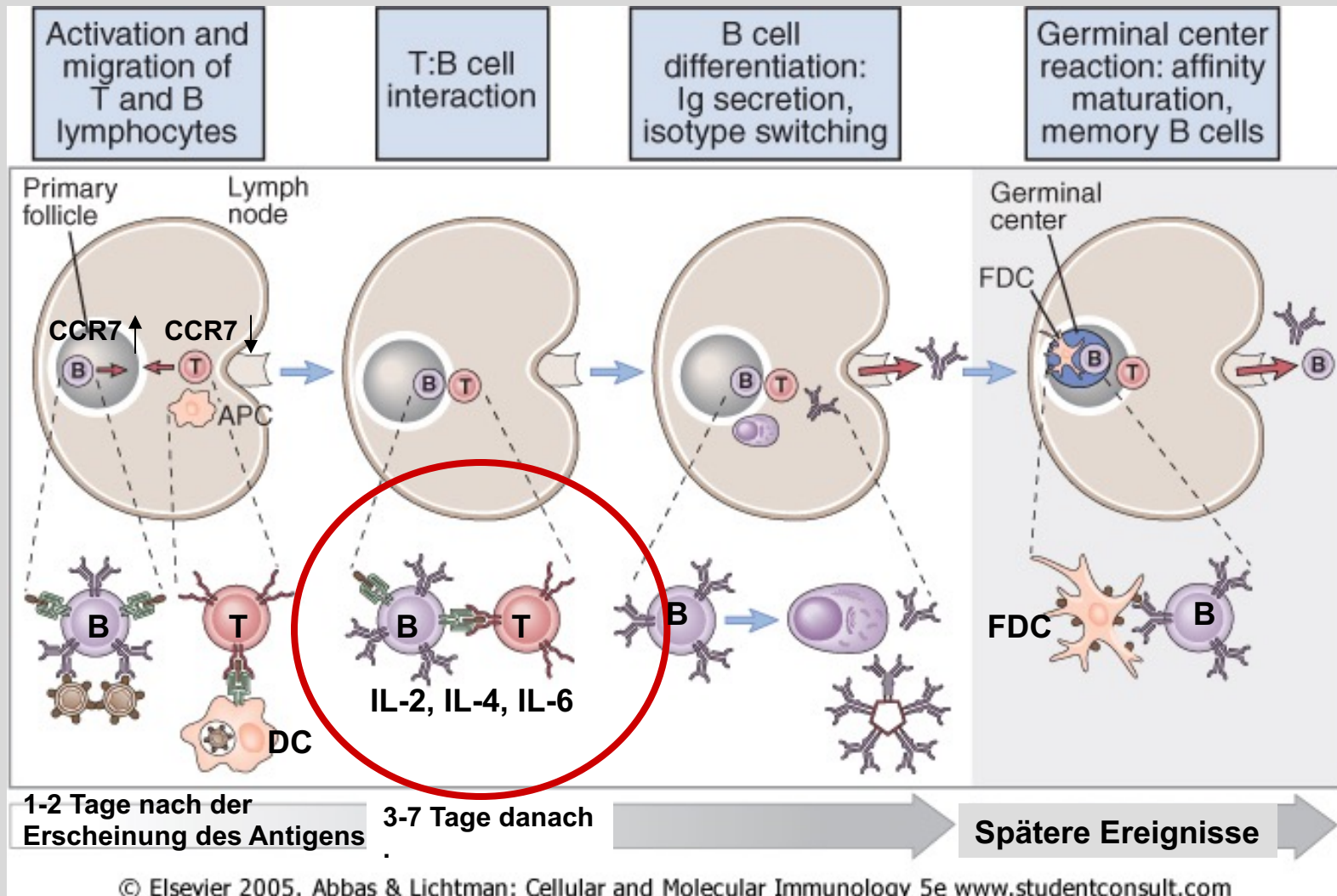


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

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



# 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)

B7(CD80/86)\* -

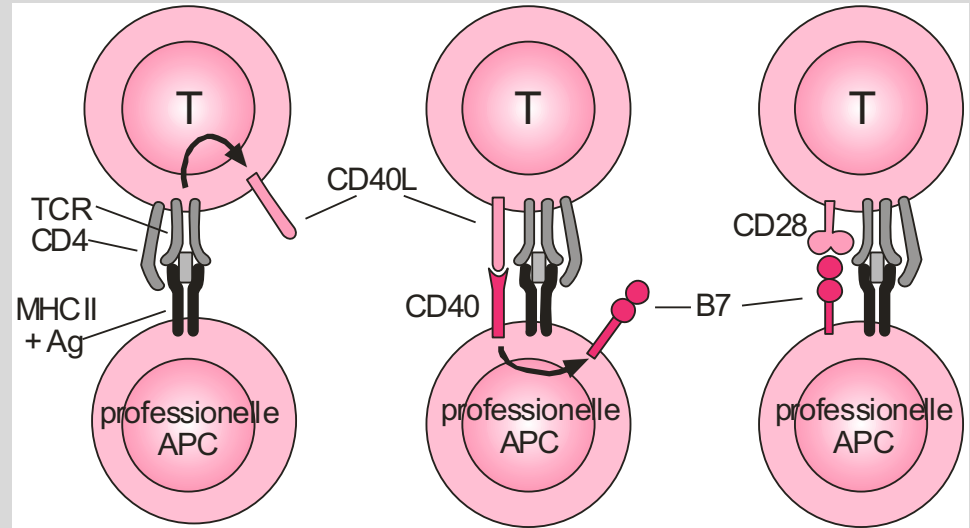
CD40 -

### T-Zelle

CD28

CD40L\*

→ **Exprimierung der  
Zytokinrezeptoren**

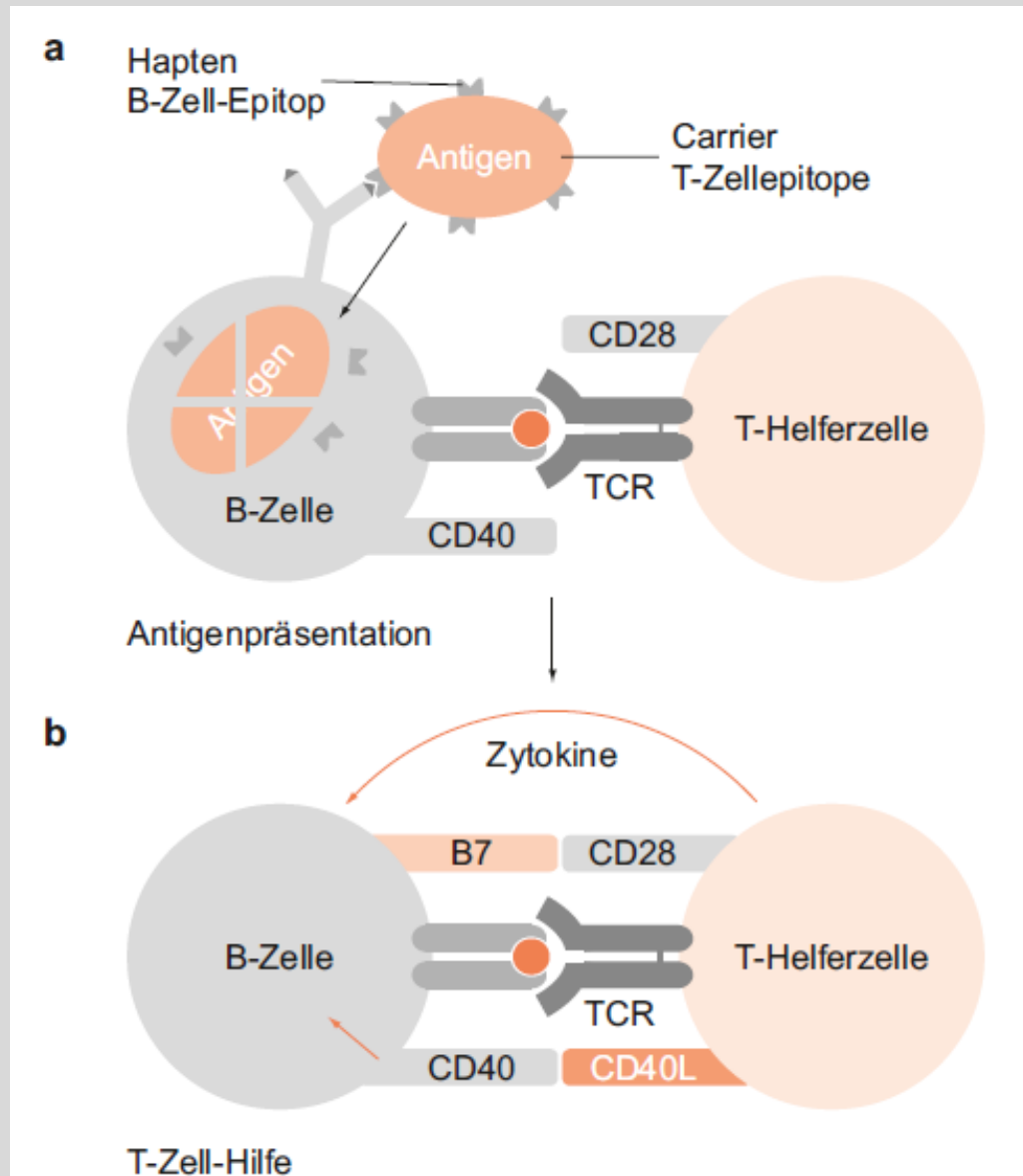


## Signale der von Helfer-T- Zellen stammenden Zytokine:

IL-2, IL-4, IL-5

→ **Proliferation und  
Differenzierung**

# Direkt Wechselwirkung zwischen Th-B-Zellen



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

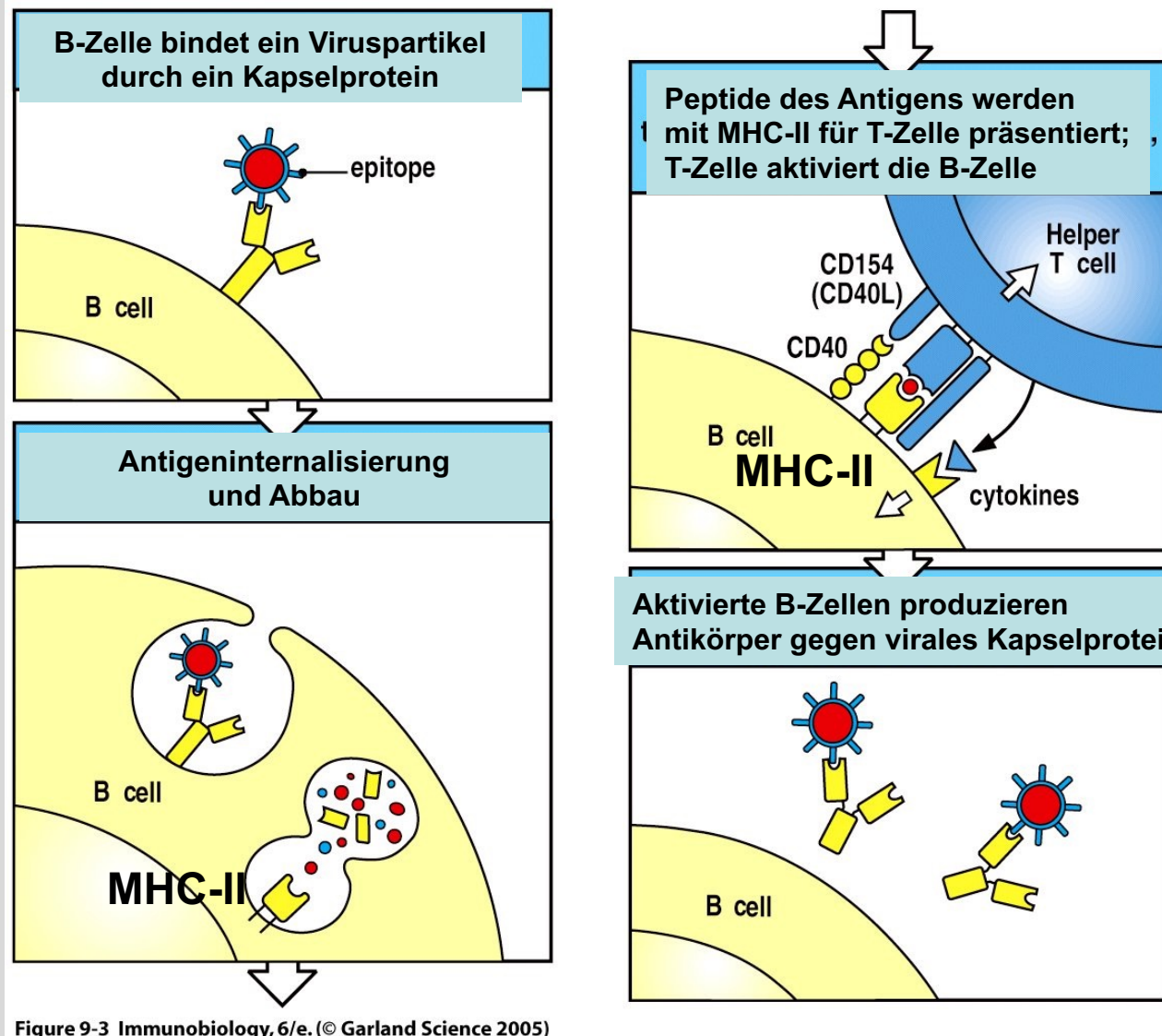
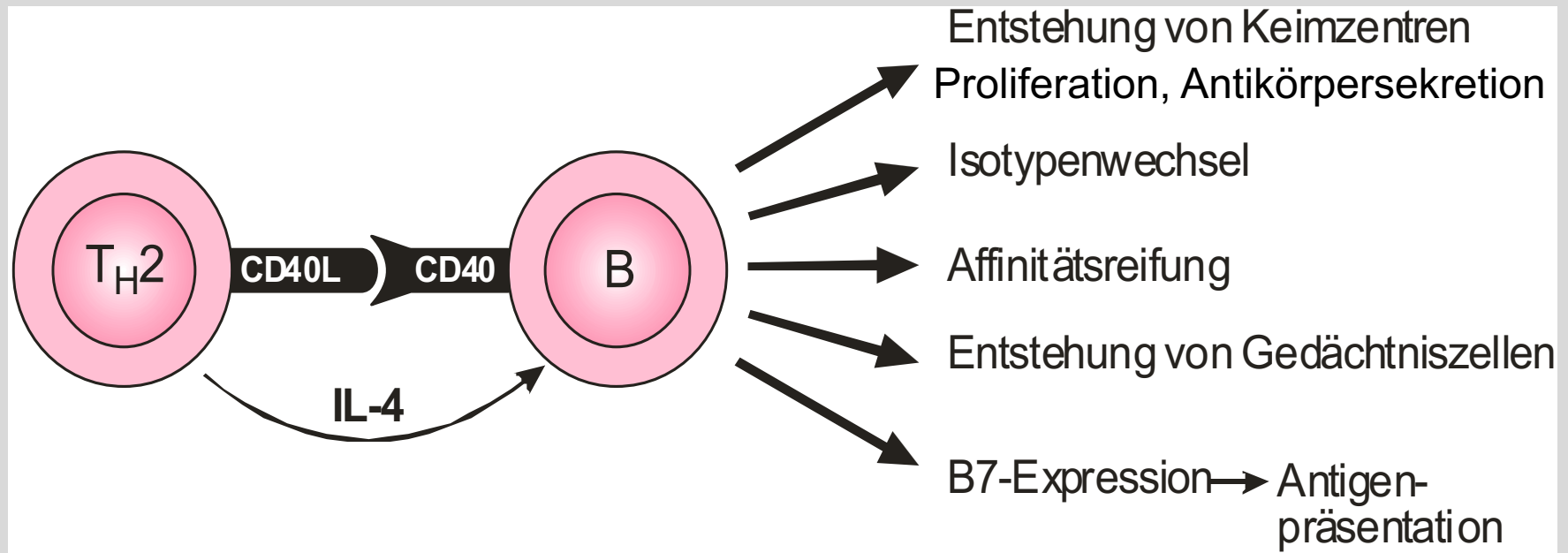


Figure 9-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Funktionelle Folgen der Wechselwirkung zwischen CD40 und CD40L



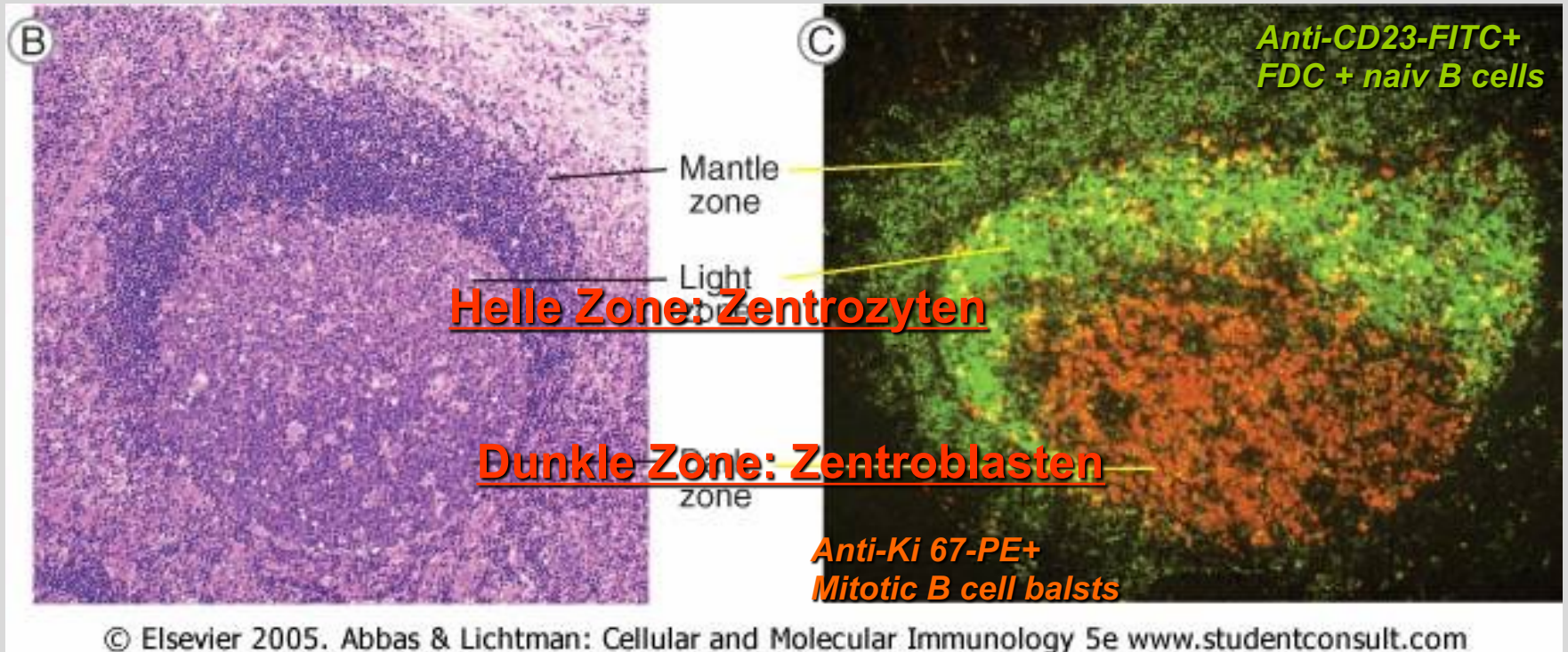
Defekte der CD40-CD40L Signaltransduktion sind bekannte Ursachen für das **Hyper-IgM-Syndrom**



# Keimzentrum-Reaktion:

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

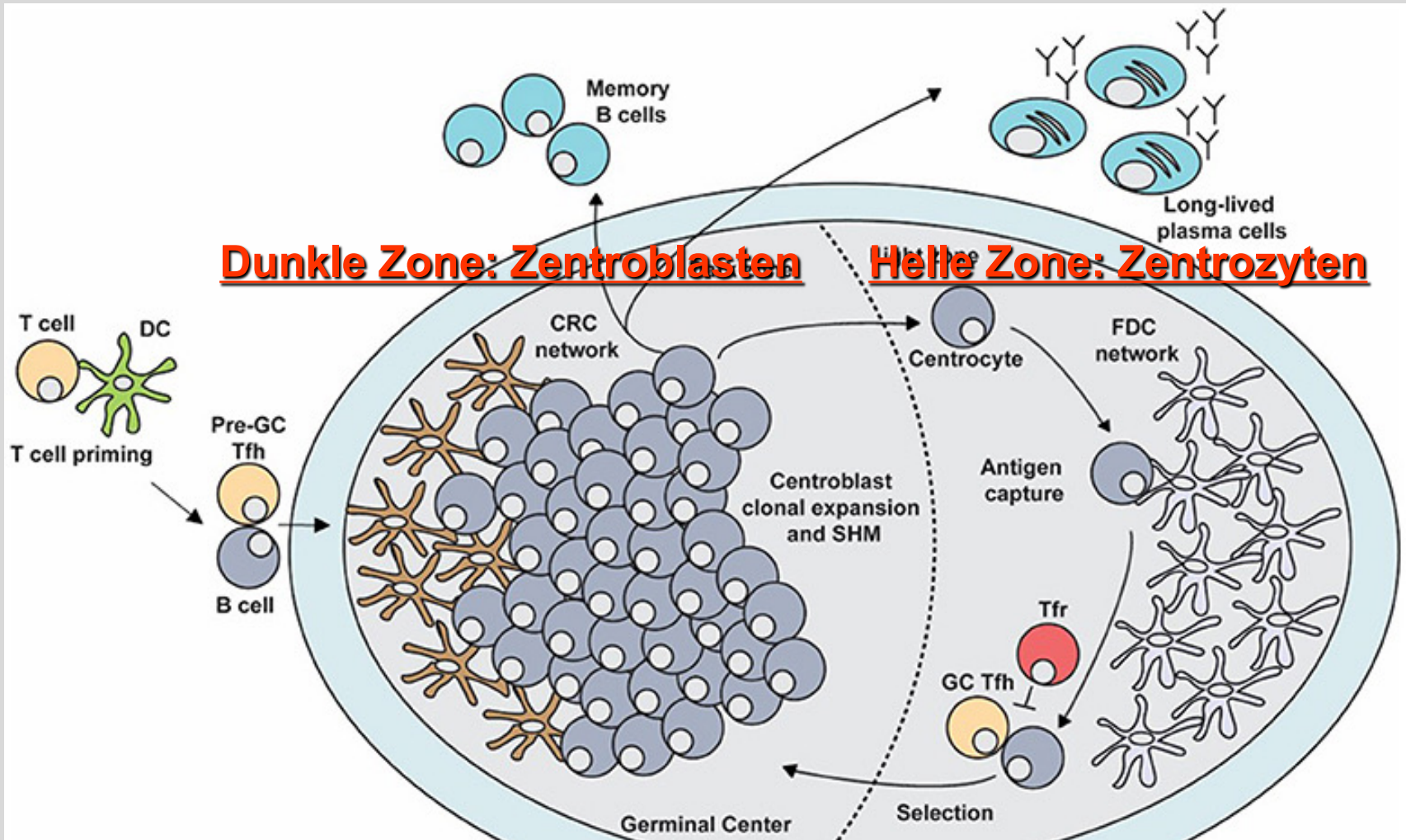
# Sekundärfollikel mit Keimzentrum



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

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

# Sekundärfollikel mit Keimzentrum



**Dunkle Zone: Zentroblasten** → intensive Vermehrung - **somatische Hypermutation (SHM)**

**Helle Zone: Zentrozyten** → verminderte Vermehrung – **Affinitätsreifung / Selektion**

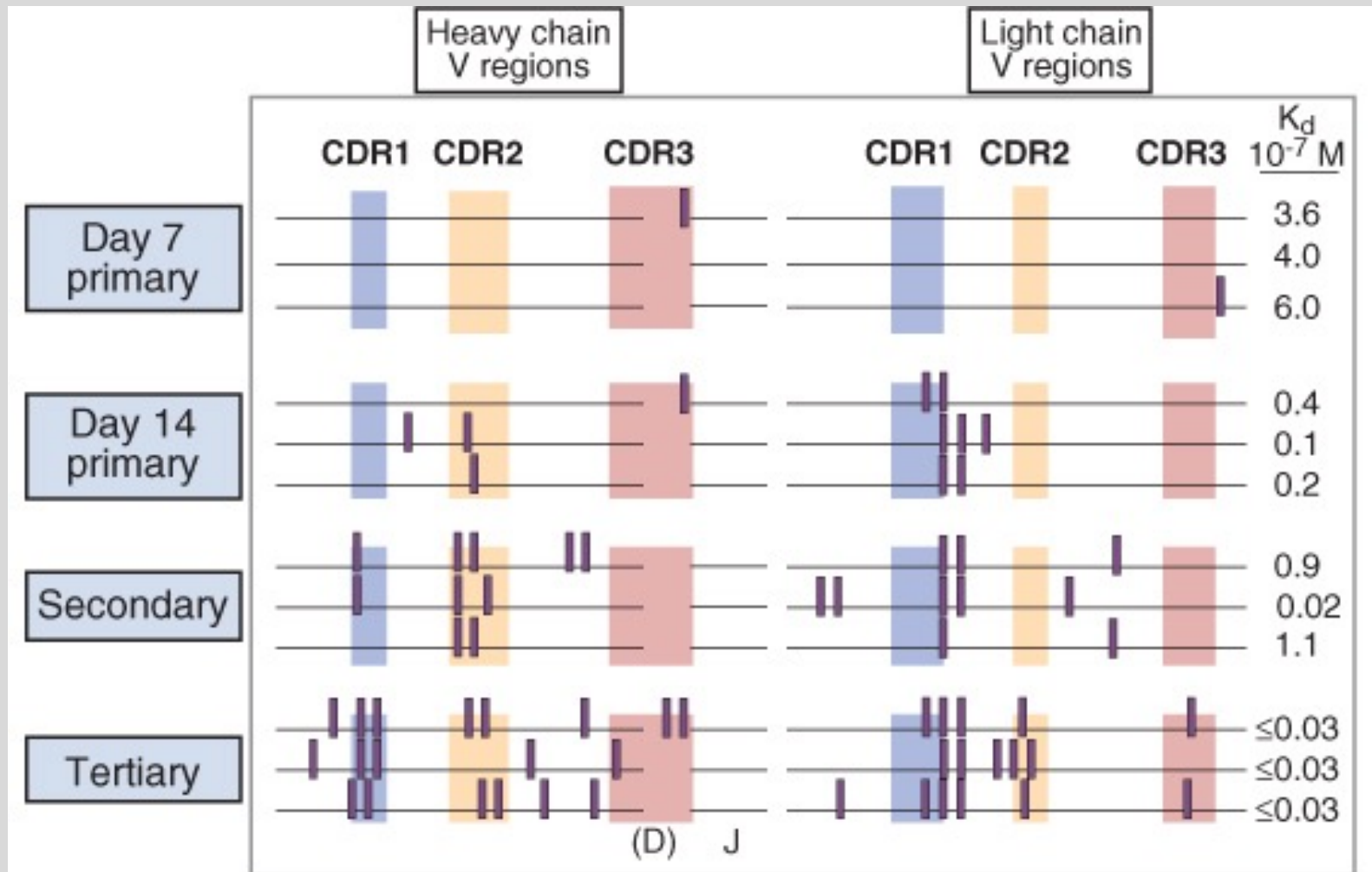
# Bildung von Keimzentren-B-Zellen

## 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

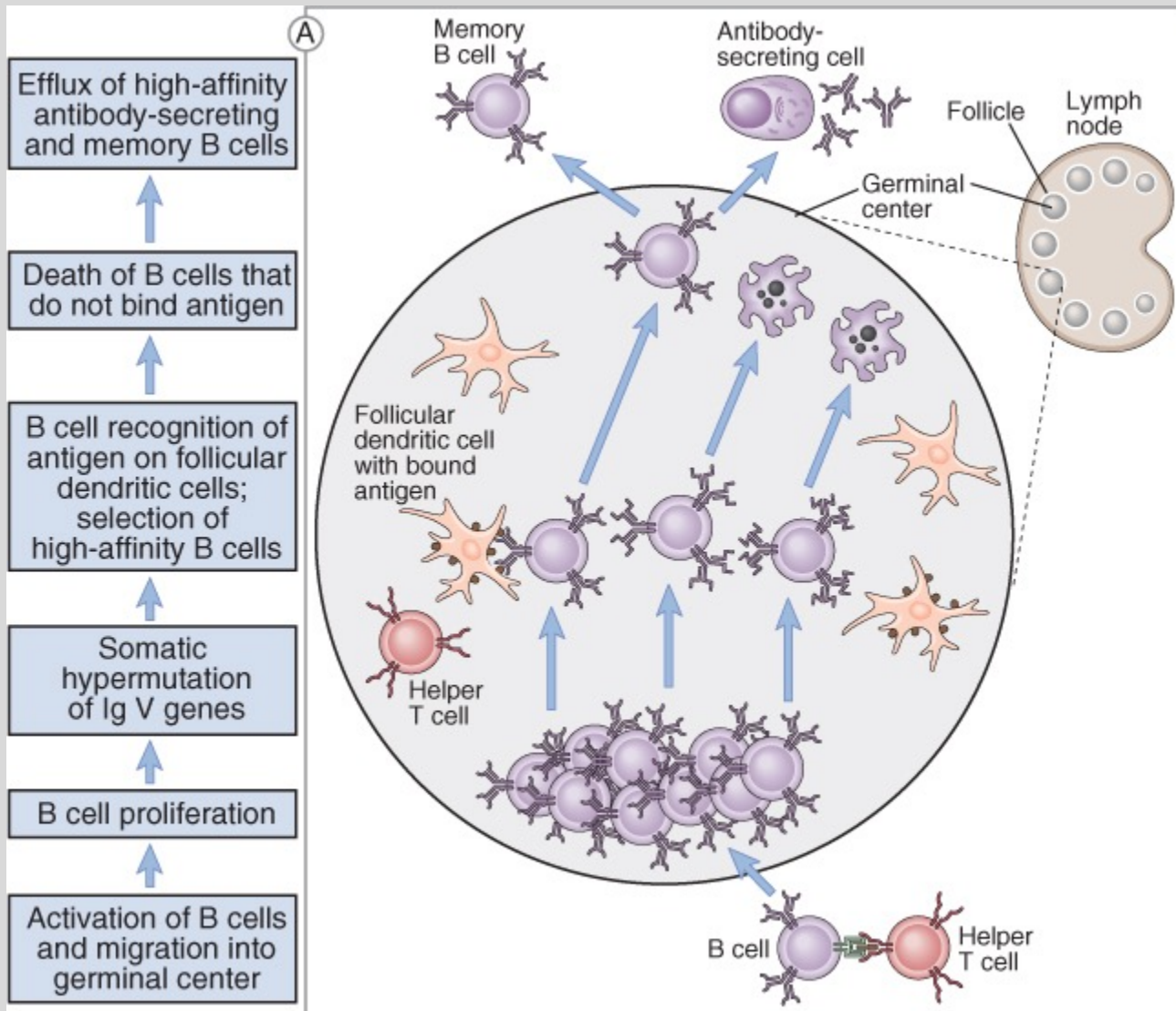
## Helle Zone: Zentrozyten

- 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.*

# Selektion spezifischer B-Zellen



# Folikuläre dendritische Zelle (FDZ)

## 1.

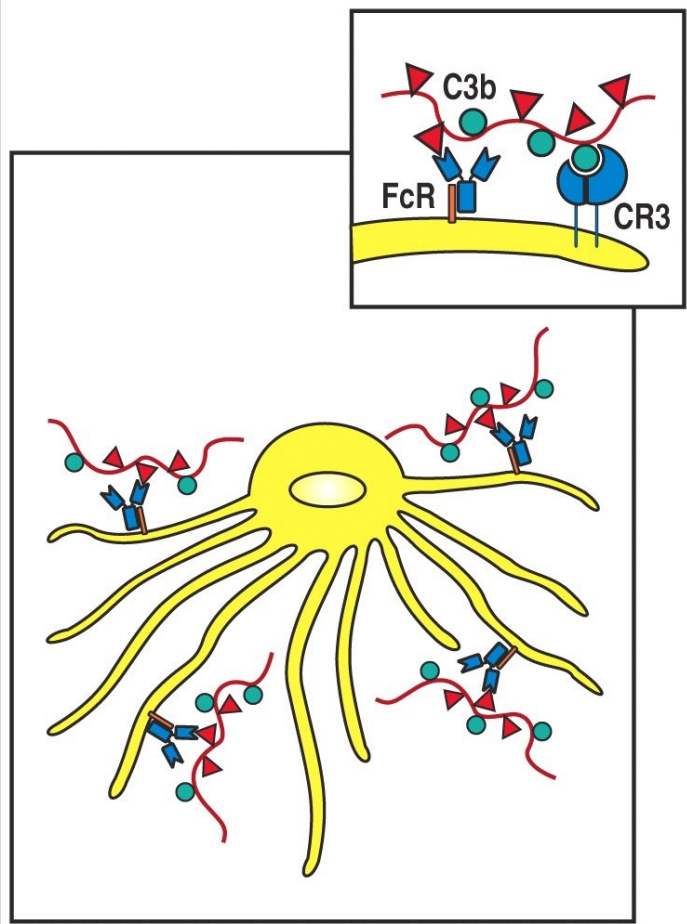
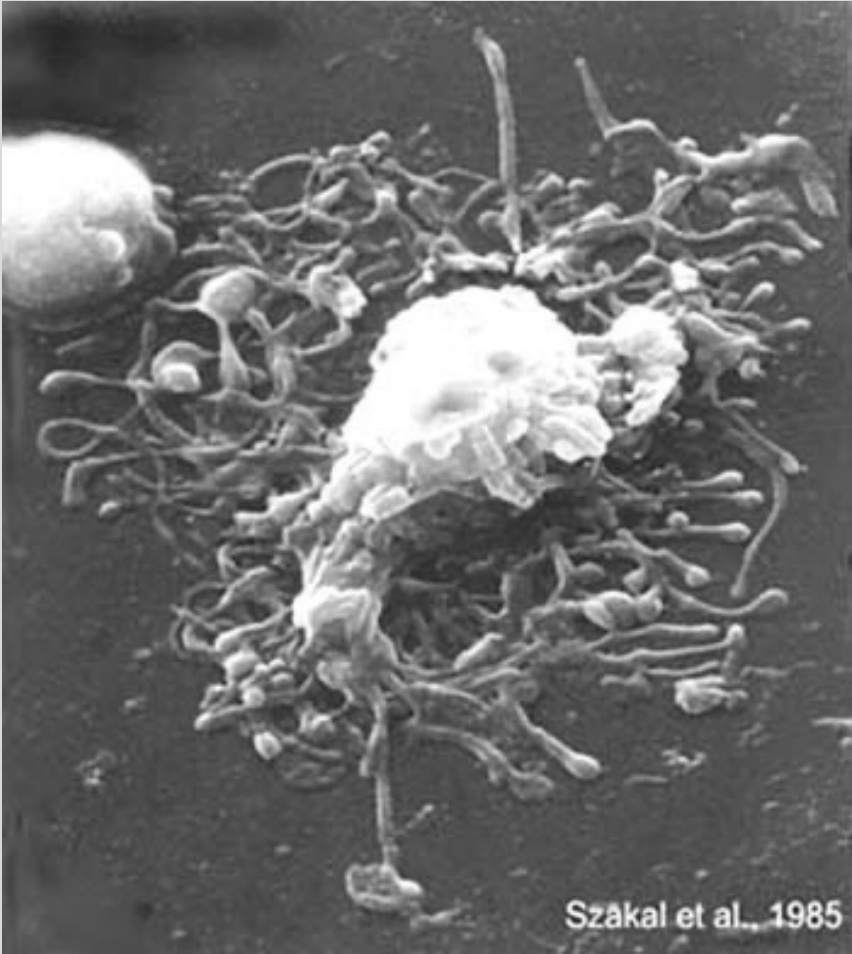


Figure 9-14 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Szákai et al., 1985



# Follikuläre dendritische Zelle (FDZ) 2.

- Unbestimmter Ursprung (*haematopoetisch oder lokale mesenchymale*)
- Nicht-phagozytierend, nicht-adhärenent
- Phenotypenmarker: CR=CD21/35, Fc $\gamma$ R,
- 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

# Isotypenwechsel

= C-Gene der schweren Kette umwandeln

Ig schwere Kette konstante Genregionen:  $C_\mu$   $C_\delta$ ,  $C_{\gamma 3}$ ,  $C_{\gamma 1}$ ,  $C_{\gamma 2}$ ,  $C_\epsilon$ ,  $C_\alpha$

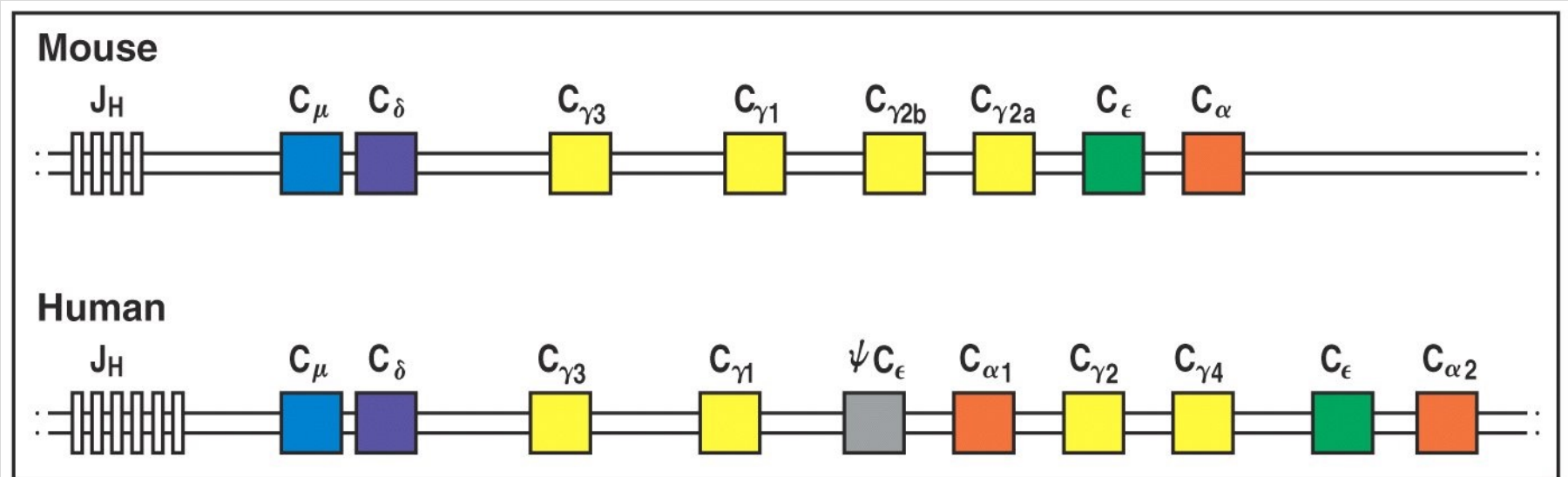
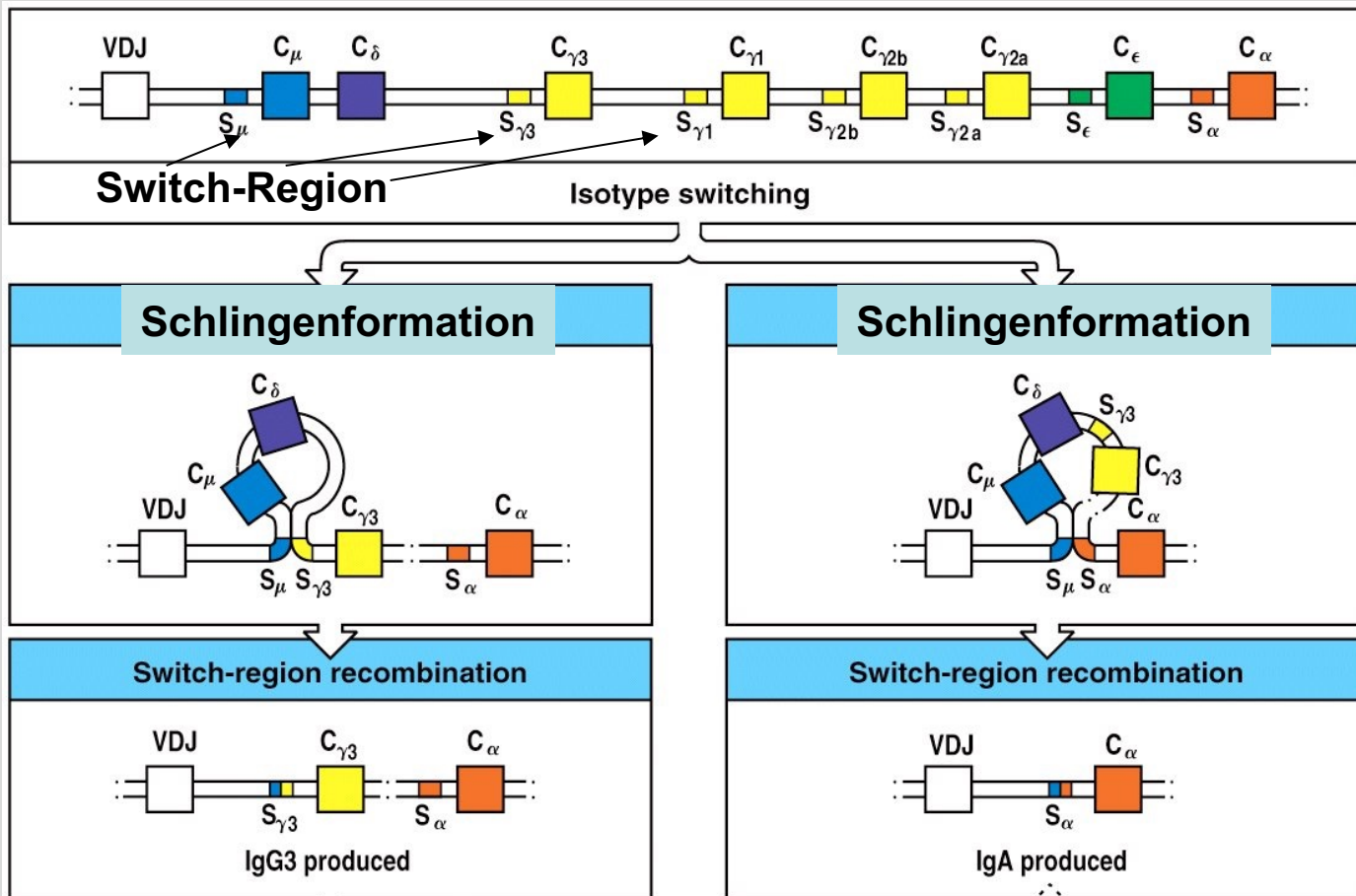


Figure 4-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Klassenwechsel-Rekombination



aktivierungsinduzierte  
Cytidin-Deaminase (AID) !

Hyper-IgM-Syndrom 2

Further rearrangement may occur

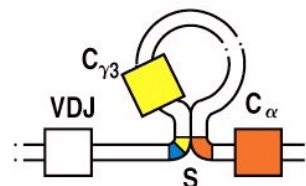
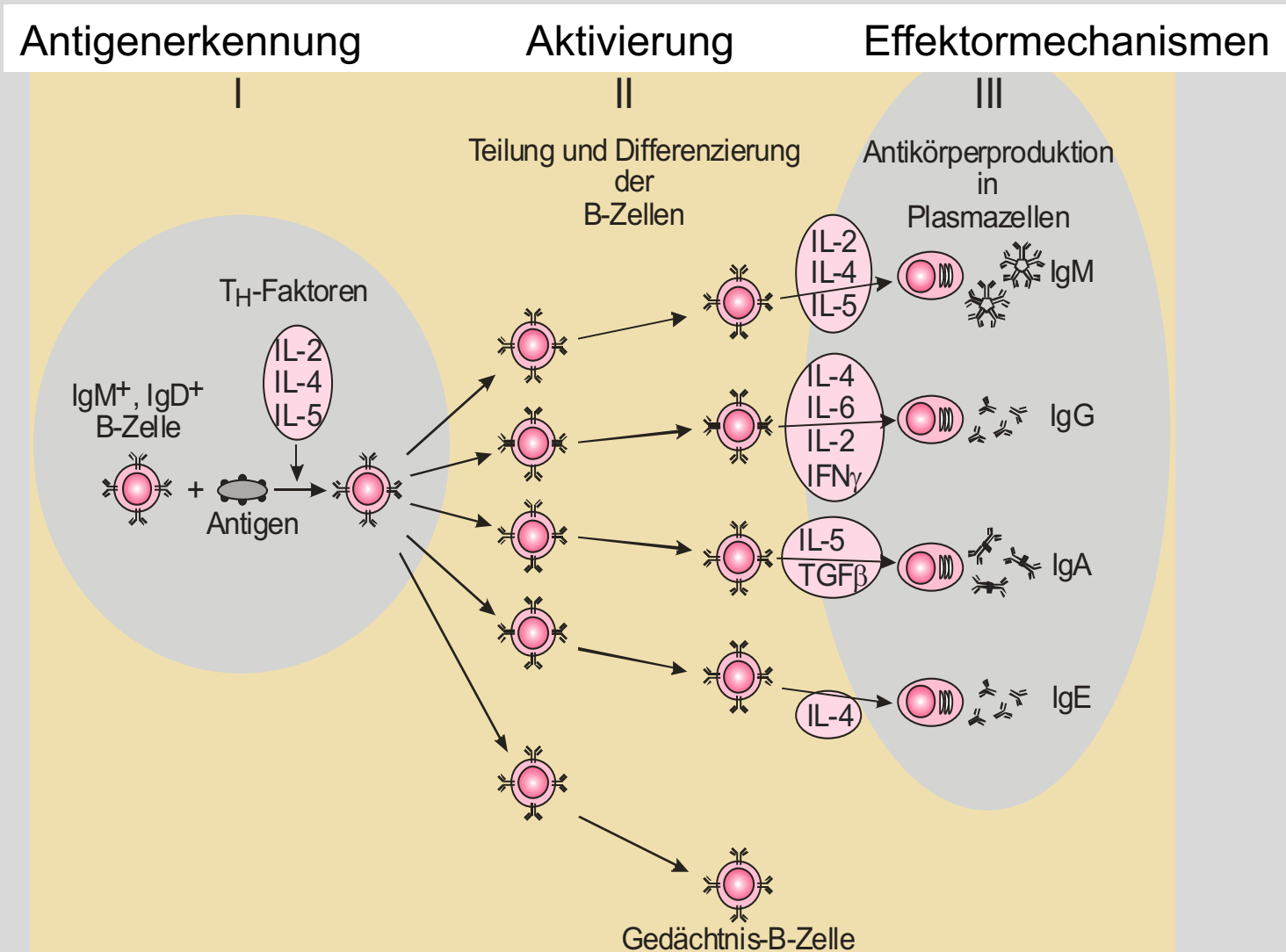


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Tfh-Zell Zytokine Regulieren den Antikörperklasse



# Tfh-Zell Zytokine Regulieren den Isotypenwechsel

## 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- $\gamma$	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- $\beta$	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
<b>Affinitäts- reifung</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Isotypen- wechsel</b>	<b>+</b>	<b>beschränkt</b>
<b>Gedächtnis</b>	<b>+</b>	<b>-</b>

# 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<sup>++</sup>/IgD<sup>+/-</sup>, CD21<sup>+/-</sup>, CD23<sup>+/-</sup>)

Follikuläre Präkursor-B-Zelle

Antigenabhängig

## III. Lymphknoten

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

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