

Grundlagen der Immunologie

21. Vorlesung: Suppression der Immunantwort

Zoltán Kellermayer

Wichtige Schritte der Immunantwort

Erkennung

Aktivierung

Differenzierung

Effektor Funktion

Gedächtnis

Suppression

Hauptfaktoren der suppression

1. Antigen als Hauptregulator
2. Notwendigkeit der Co-stimulation
3. Regulatorische T-Zellen
4. Regulation der humoralen Immunantwort
 - Regulatorische B-Zellen
 - Suppression durch Antikörperfeedback
 - Anti-idiotyp Antikörper

1. Antigen als Hauptregulator

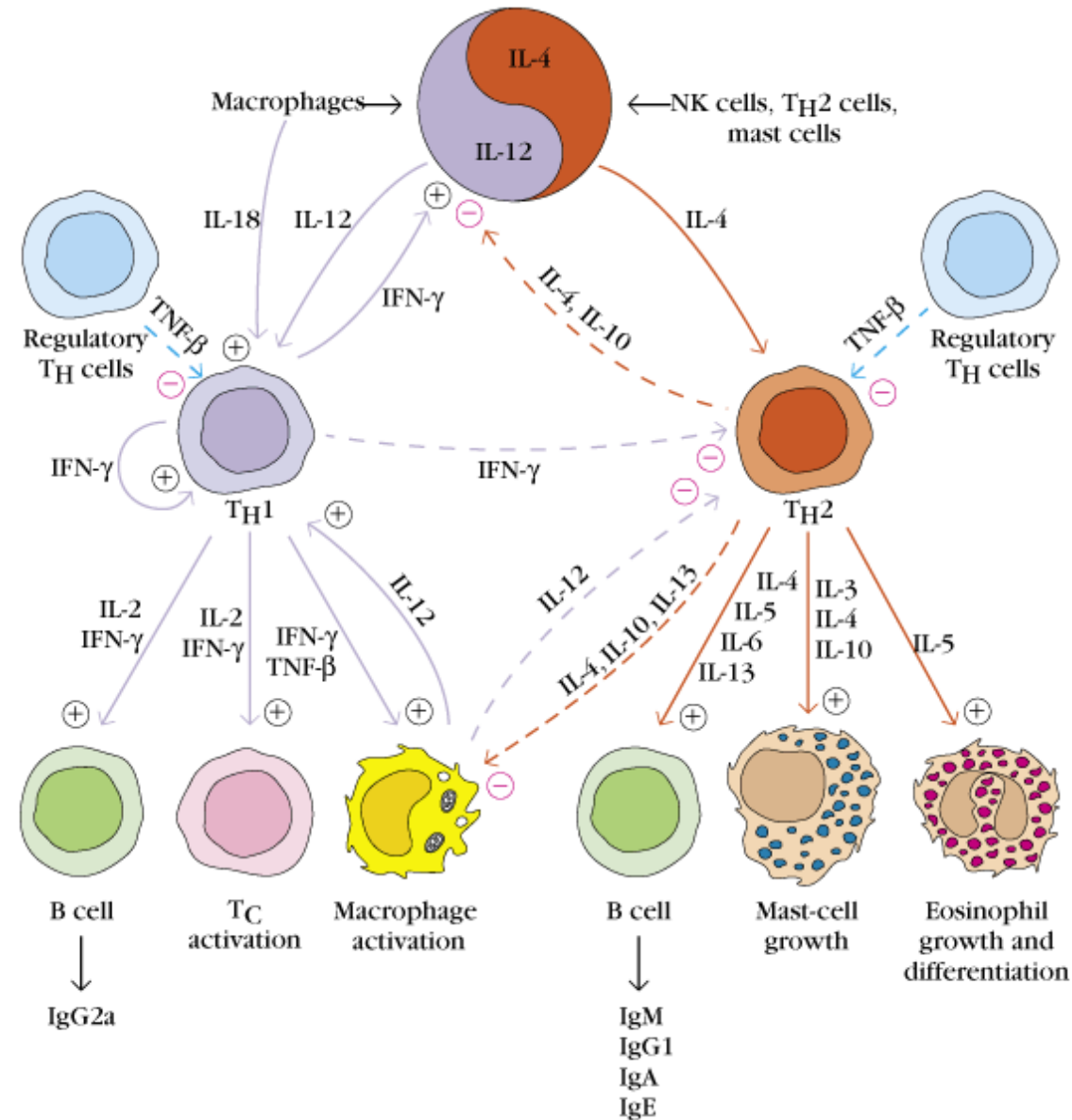
Aktiviert T- und B-Zellen

Antigen Art, Dosis und Lokalisierung beeinflussen die Immunantwort

T_H1 vs T_H2

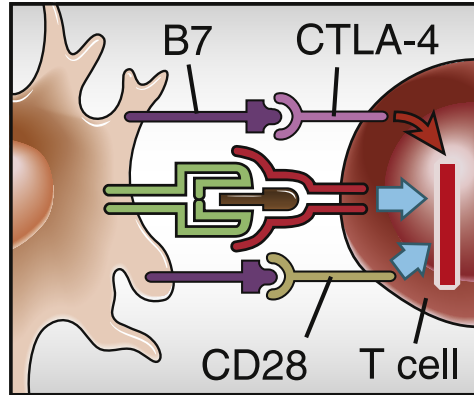
Elimination/Entfernung des Antigens stoppt weitere Aktivierung

1. Antigen als Hauptregulator



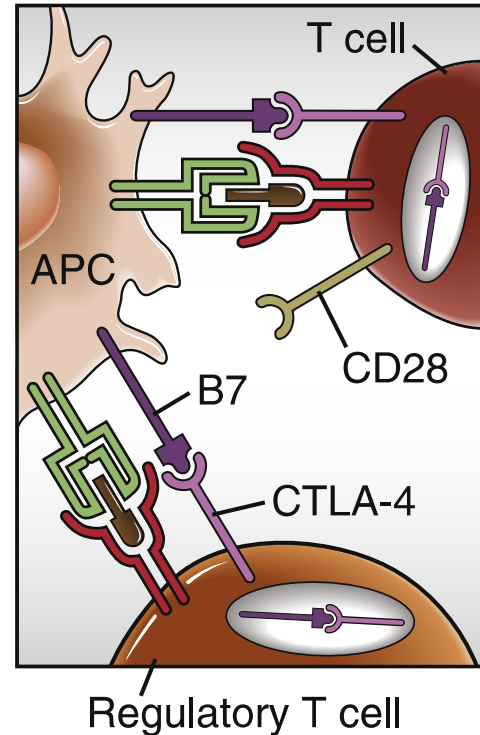
2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

A Cell intrinsic inhibitory signaling



Signal block ⇒
**inhibition of T cell
activation**

B Blocking and removing B7 on APC



**Reduced B7
costimulation** ⇒
**inhibition of T cell
activation**

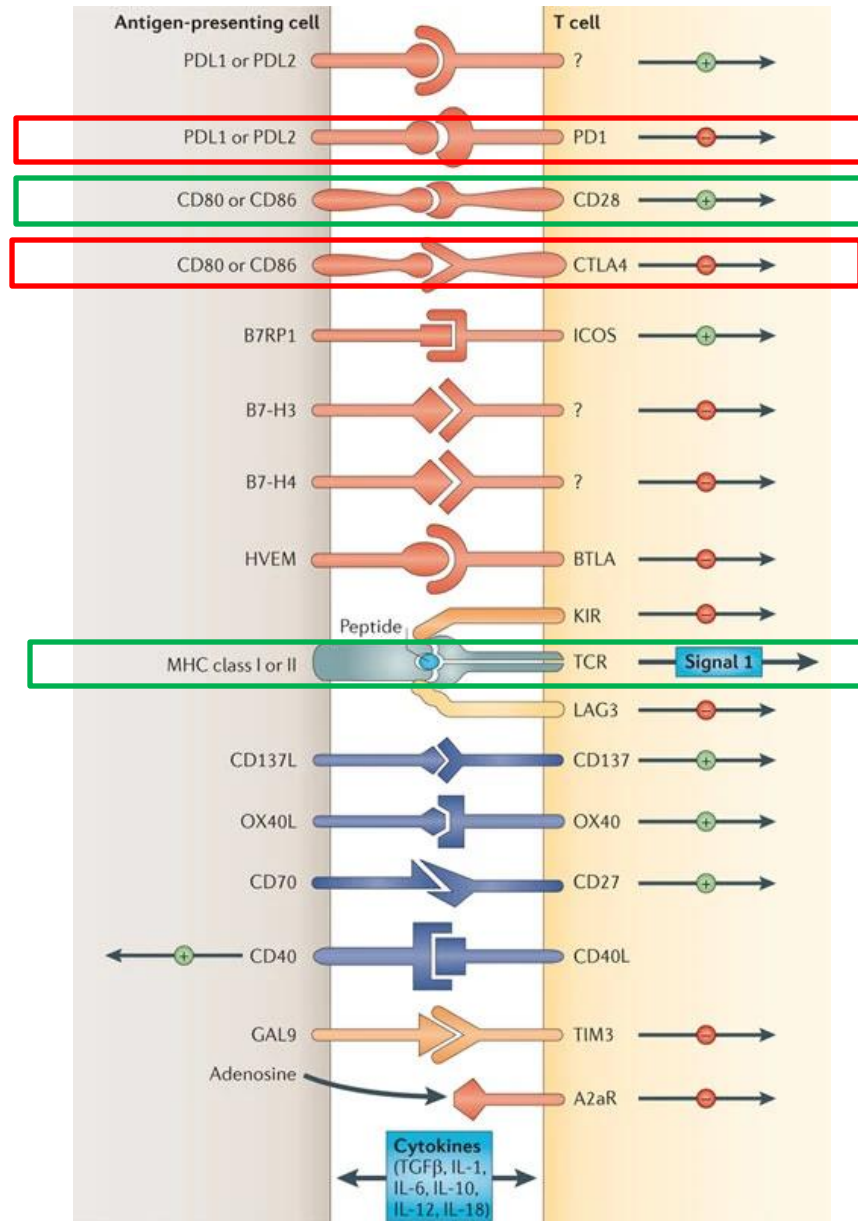
CD28: konstitutiv auf T-Zellen exprimiert
CTLA-4: nach aktivierung exprimiert
höhere Affinität gegenüber B7

Fig 15-6

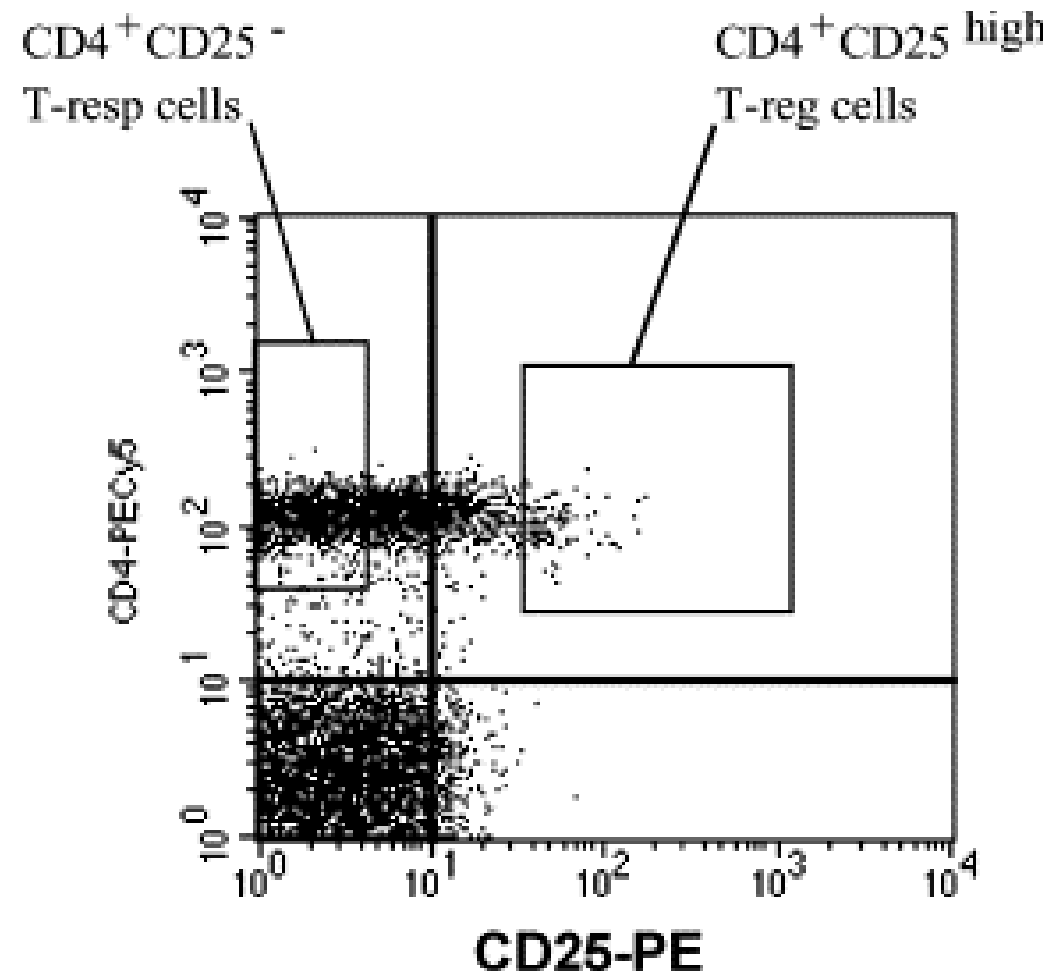
2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

Antigenpräsentierende Zelle

T-Zelle



3. Regulatorische T-Zellen: Phänotyp



3. Regulatorische T-Zellen: Funktionen

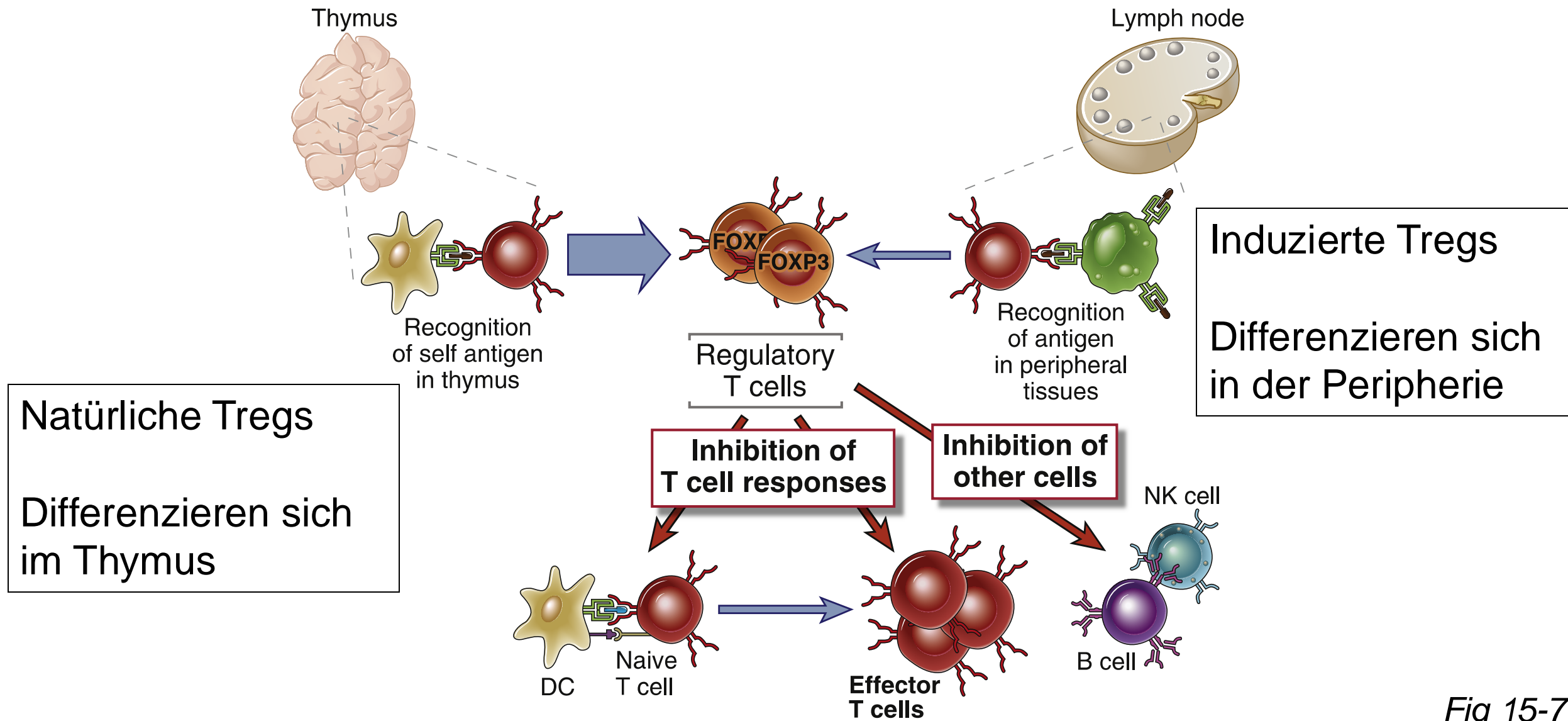
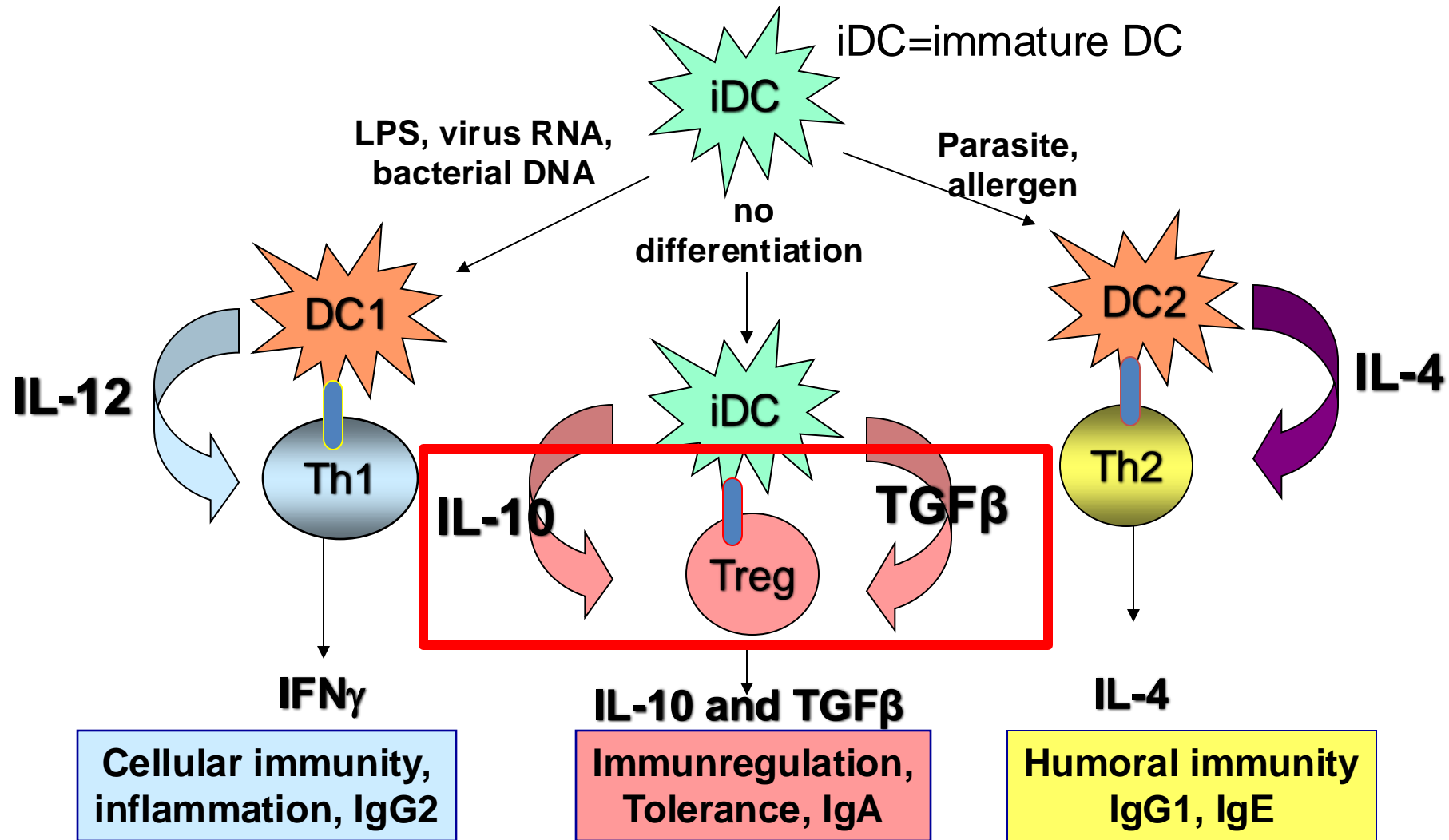
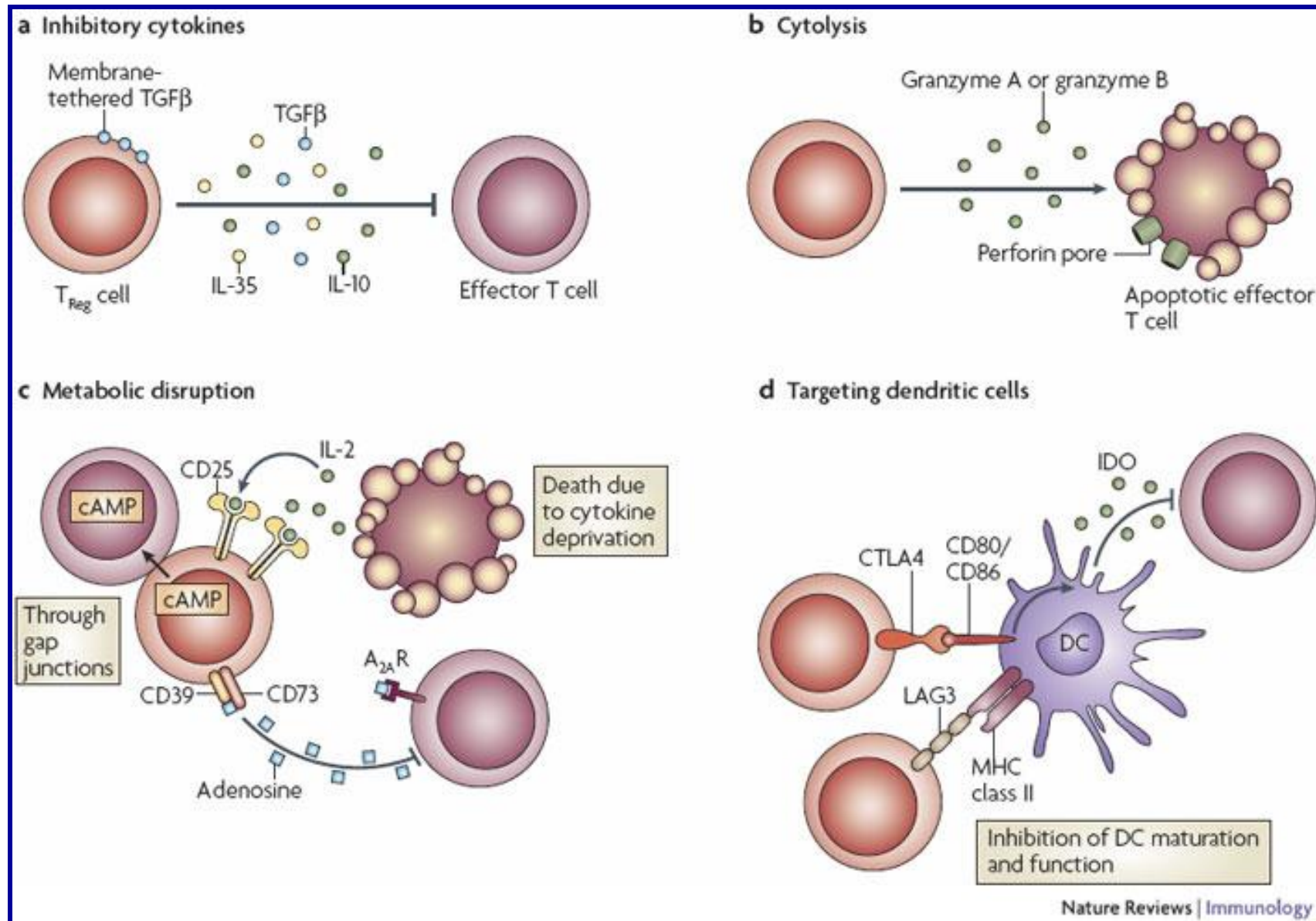


Fig 15-7

3. Induzierte Regulatorische T-Zellen



3. Regulatorische T-Zellen: Mechanismen



3. Hemmende Zytokine

TGF β (Transforming Growth Factor β)

- Hemmt die klassische (M1) Makrophagenaktivierung

- Unterdrückt Neutrophile

- Fördert die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (aber unter bestimmten Umständen auch T_H17!)

- Induziert den IgA-Isotypwechsel

- Fördert die local Gewebereparatur

IL-10

- Hemmt die IL-12-Produktion durch dendritische Zellen und Makrophagen

- Hemmt die Expression von co-stimulatorischen Molekülen auf dendritischen Zellen und Makrophagen

- Hemmt die Expression von Klasse-II-MHC Molekülen auf dendritischen Zellen und Makrophagen

3. Regulatorische T-Zellen

Phänotyp: CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺

FoxP3 Mutation: IPEX Syndrom (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

Ursprung: Thymus (natürlich) oder Peripherie (induziert)

Suppressionsmechanismen:

Zytokinsekretion: IL-10, TGFβ

IL-10^{-/-} Mäuse: Colitis

Block der Co-Stimulation durch CTLA-4

IL-2 "Verbrauch" durch IL-2Rα (CD25, hoch-affiner IL-2R)

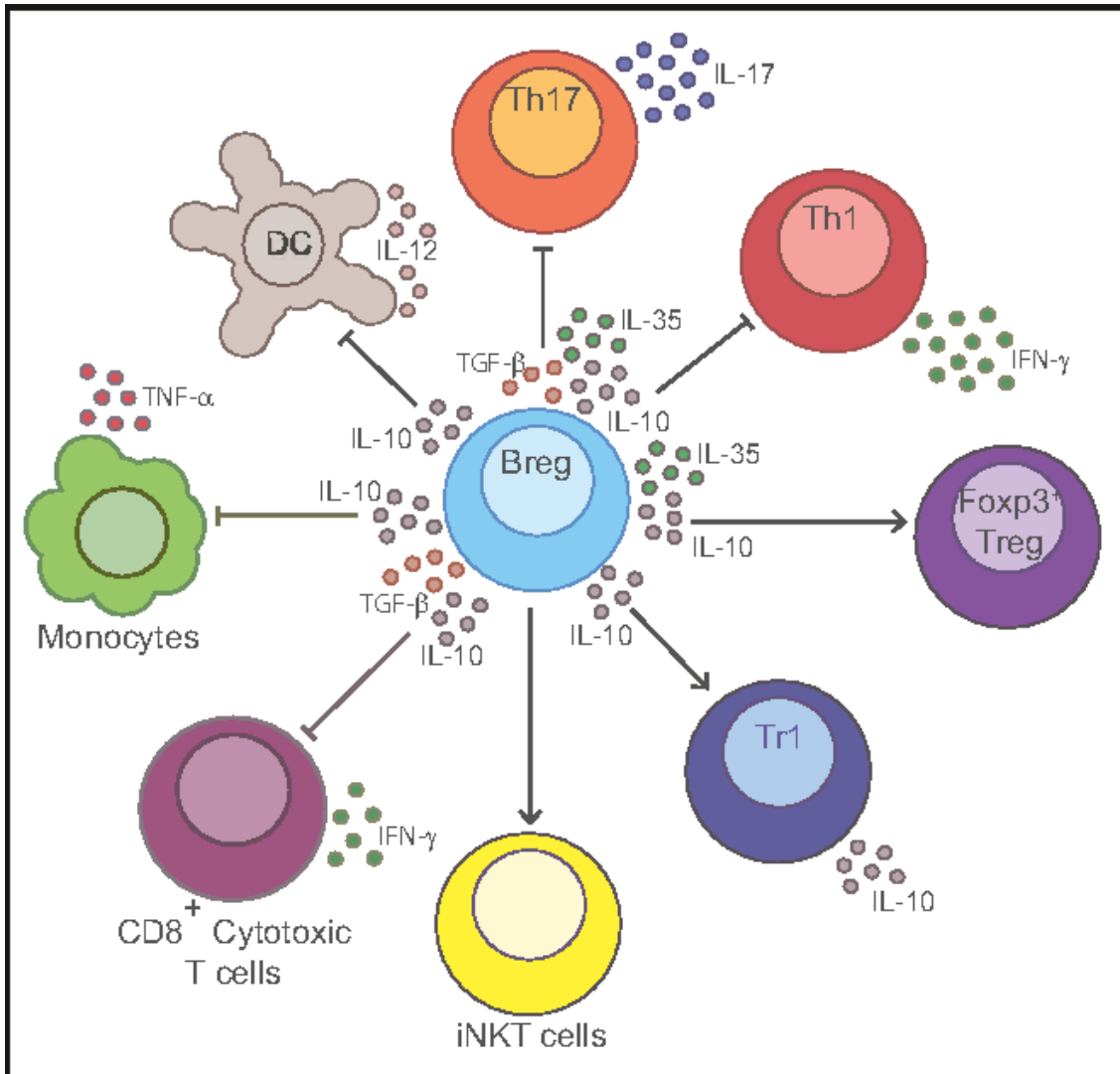
4. B-Zell Suppression

Regulatorische B-Zellen (B_{reg})

Suppression durch Antikörperfeedback

Anti-Idiotyp Antikörper

4. Regulatorische B-Zellen



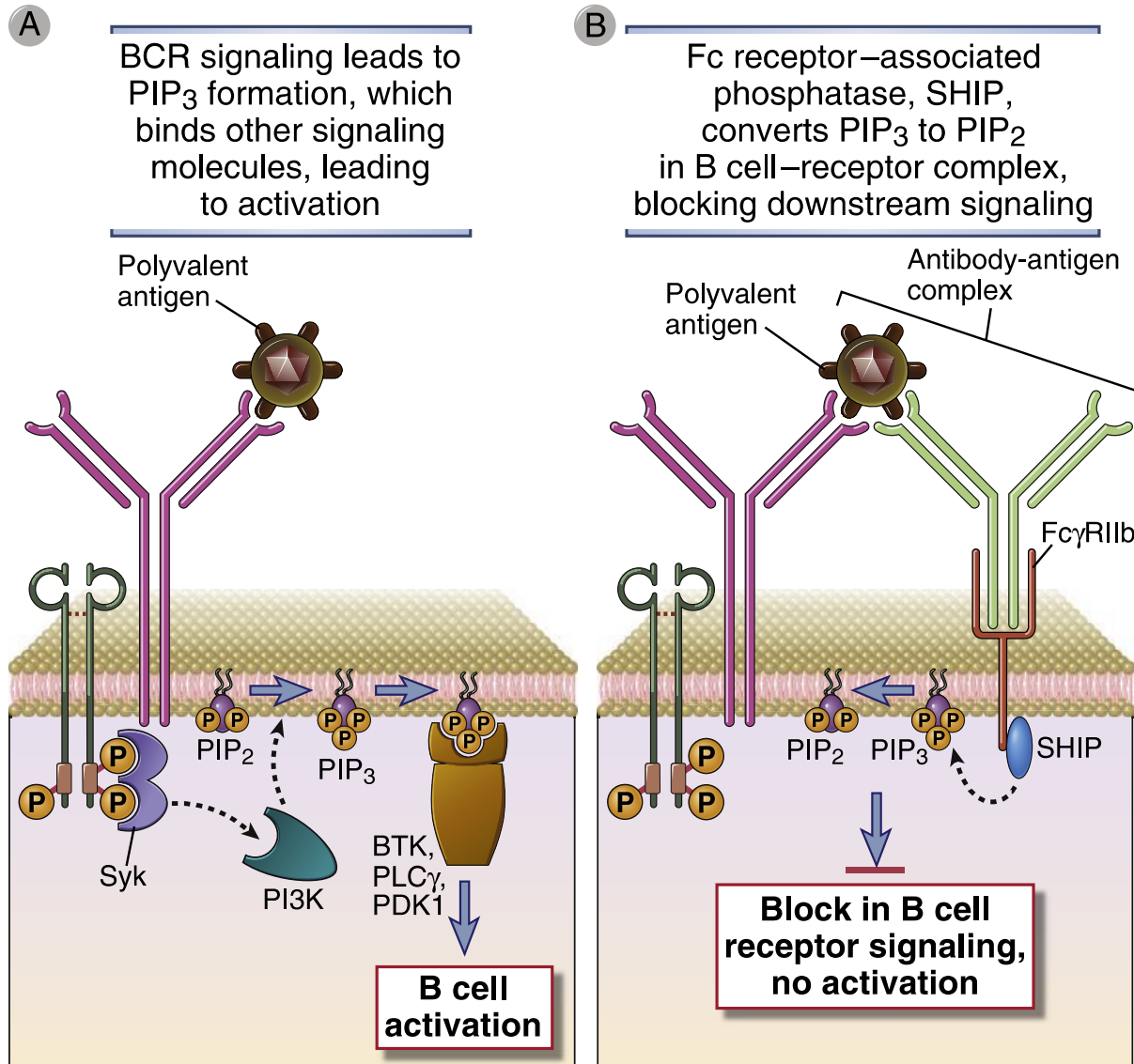
B_{reg} Zellen produzieren **IL-10**, IL-35, und TGF-β

Verhindern die Vermehrung pathogener T-Zellen und anderer pro-entzündlicher Lymphozyten

Fördern T_{reg} Zellen

Noch kein definitives Phänotyp identifiziert

4. Suppression durch Antikörperfeedback



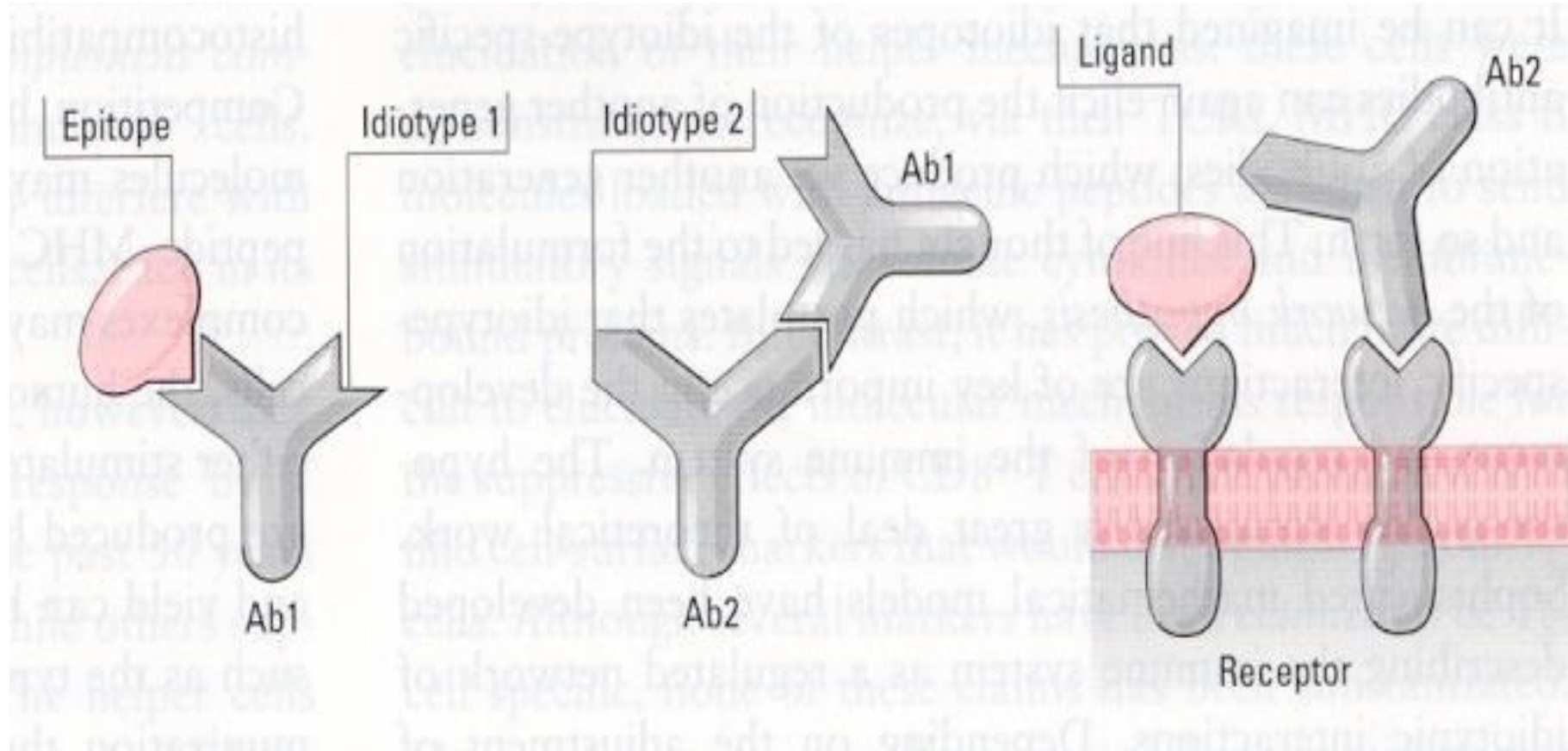
FcγRIIb: inhibitorischer FcR (enthält ITIM!)

Gleichzeitige Bindung von Antigenen und IgG führt zur Hemmung der B-Zellen

Fig 12-21

5. Anti-idiotyp Antikörper

Netzwerk Hypothese (Niels Jerne): Suppression durch Antikörper



5. Anti-idiotyp Antikörper

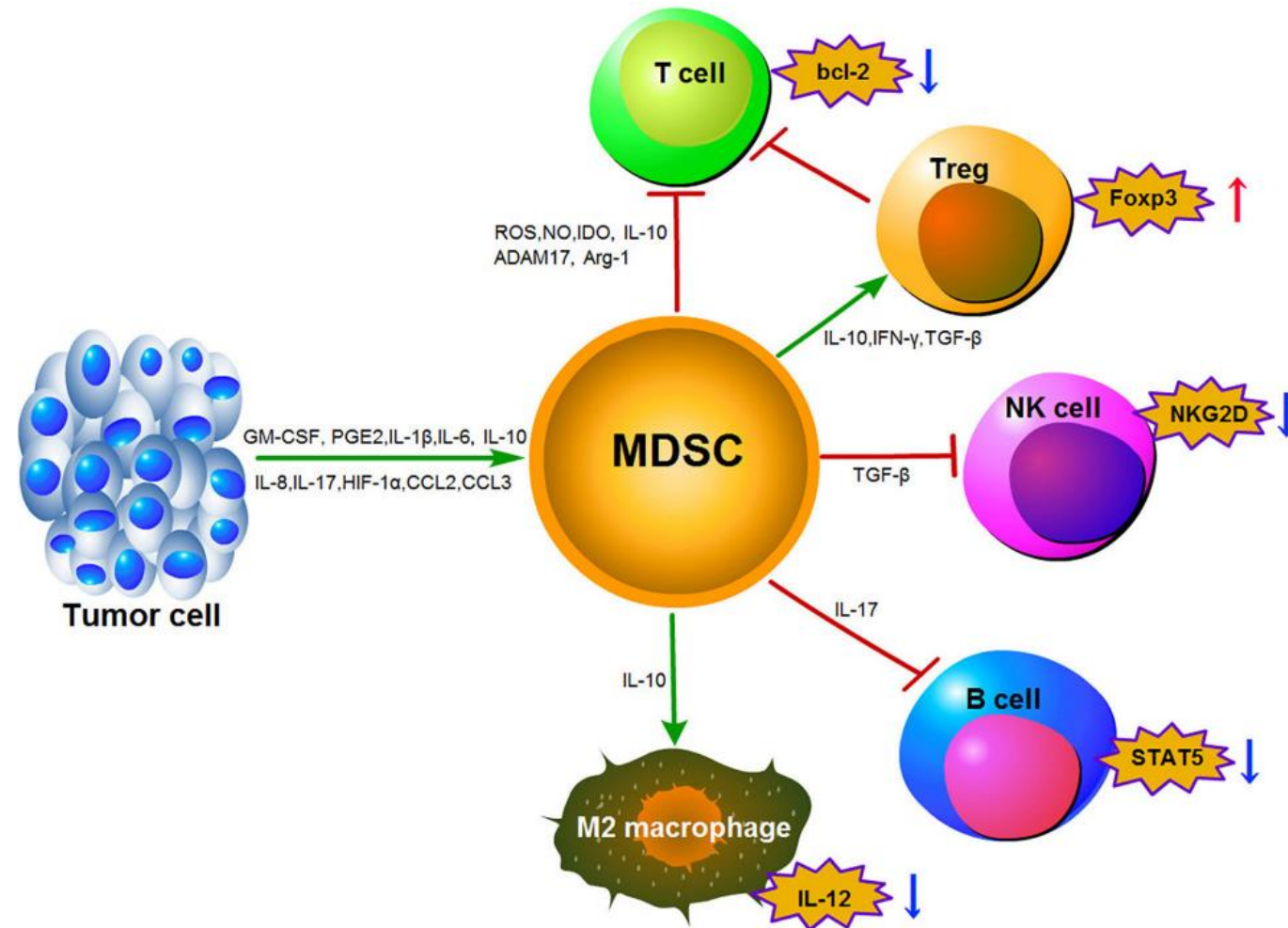
Funktion:

Suppression von B- und T-Zellen

Bildung des funktionellen Gedächtnis

Biologisches mimicry
(insulin – anti-insulin – anti-anti-insulin)

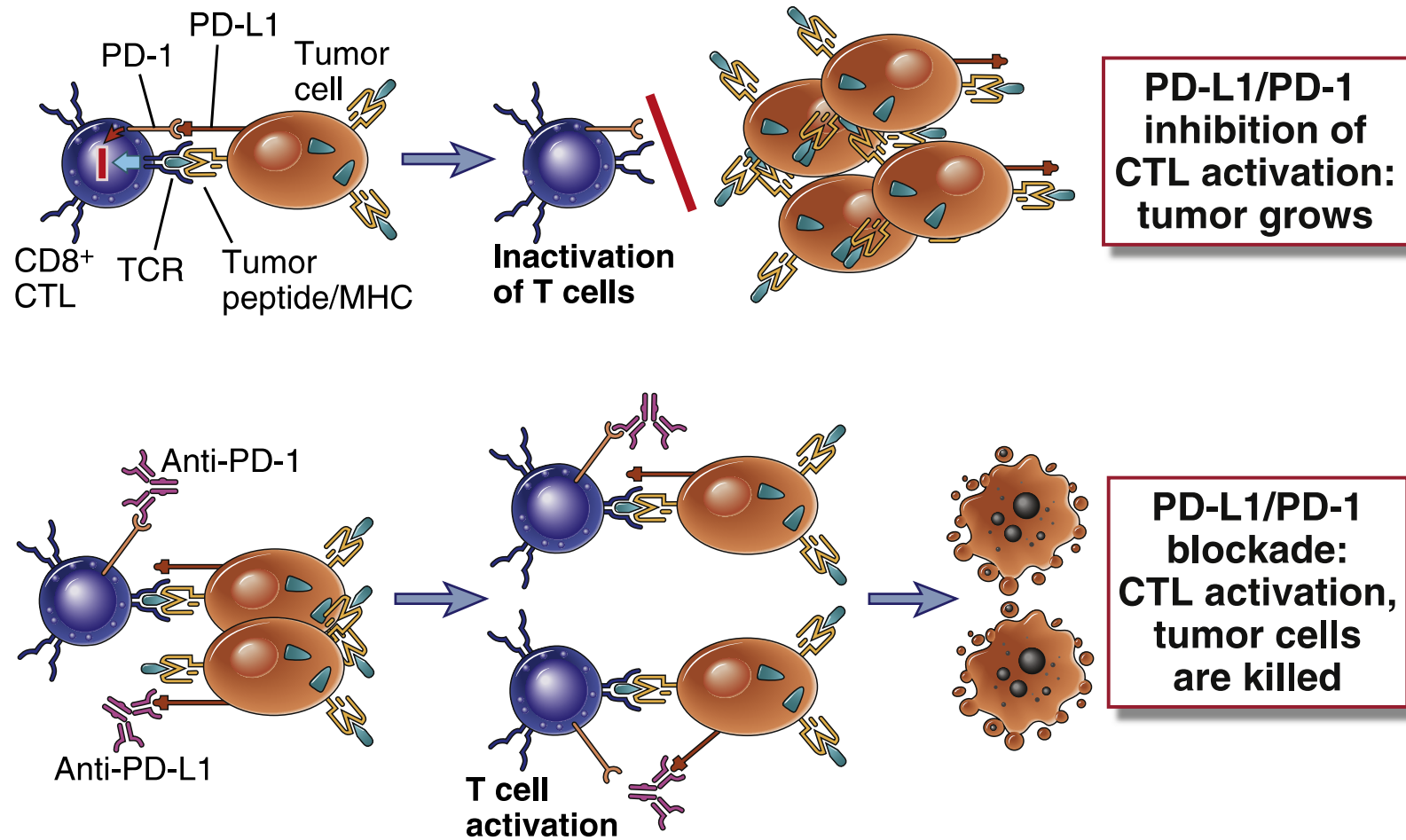
+1a: Pathologische Suppression: Myeloid Derived Suppressor Cells



Das Tumormikroumgebung induziert die Differenzierung von MDSCs aus verschiedenen myeloiden Zellen (Neutrophilen, Monozyten, Dendritische Zellen)

MDSCs unterdrücken die antitumorale Immunantwort und fördern das Tumorstadium

+1b: Pathologische Suppression: Tumoren hemmen T-Zellen über immunologische Checkpoints



Tumoren exprimieren hemmende Moleküle, die zur Blockade der Aktivierung von T-Zellen führen (siehe Folie #7)

Die gezielte Hemmung dieser Inhibitoren ist ein vielversprechender Bereich Der Tumormimmuntherapie (Nobelpreis für Physiologie oder Medizin, 2018, James P Allison und Tasuku Honjo)

Grundlagen der Immunologie

22. Regionale Immunität *MALT, SALT*

Zoltan Kellermayer

Regionales Immunsystem

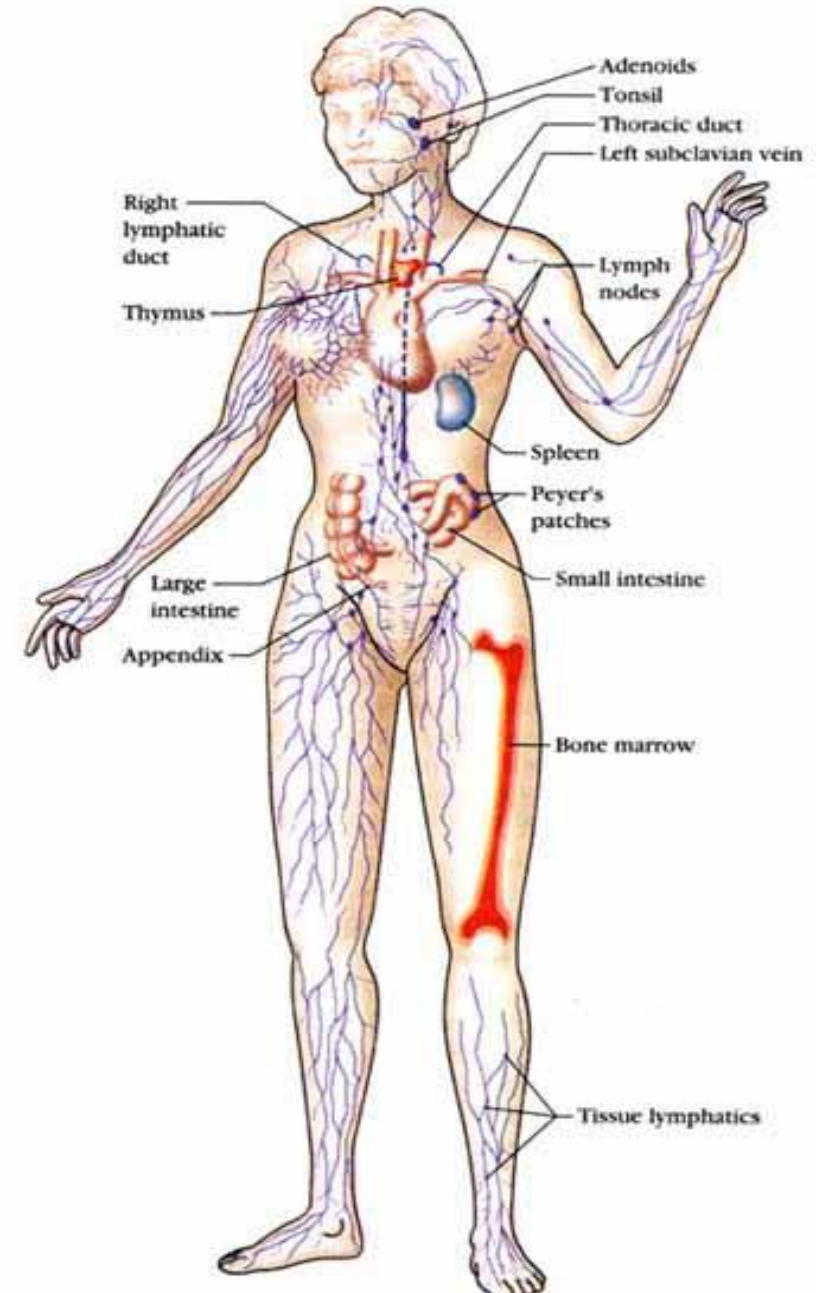
Die Ansammlung von *Immunzellen* und *Molekülen* mit speziellen Funktionen an einer bestimmten anatomischen Stelle

Gastrointestinaltrakt

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Cutaneous immune system

SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue



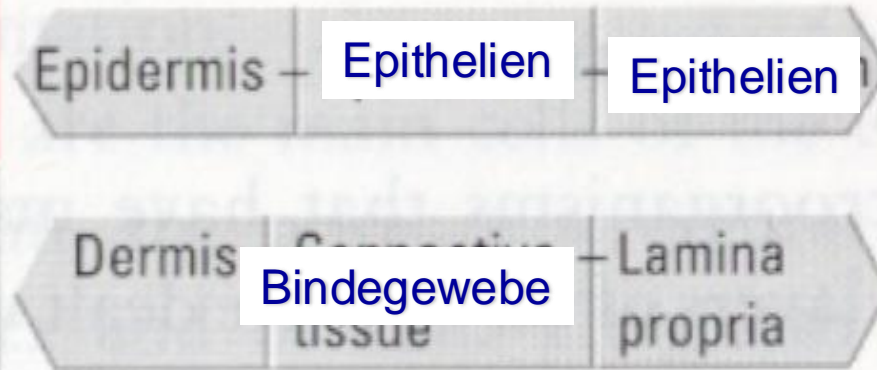
Zwei Typen der Körperoberfläche

a Externe (trockene) Oberfläche

b Interne (nasse) Oberfläche

HAUT

Schleimhaut



Physische Barrier

Immunzellen

Drainierenden sekundäre
Lymphgewebe...

Mukosa assoziiertes Lymphgewebe

Schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)

Mukosa (Schleimhaut)-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)

GALT: Mukosa des Darmtraktes (gastrointestinaler Trakt)

NALT: Nasal-associated lymphoid tissue

BALT: Mukosa in den Bronchien (respiratorischer Trakt) -

UALT: urogenitaler Trakt

Darm

Große Oberfläche: 200 m²

~5x10¹⁰ Lymphozyten (Blut: 10¹⁰)

Reisige Menge an Mikroben: 10¹⁴

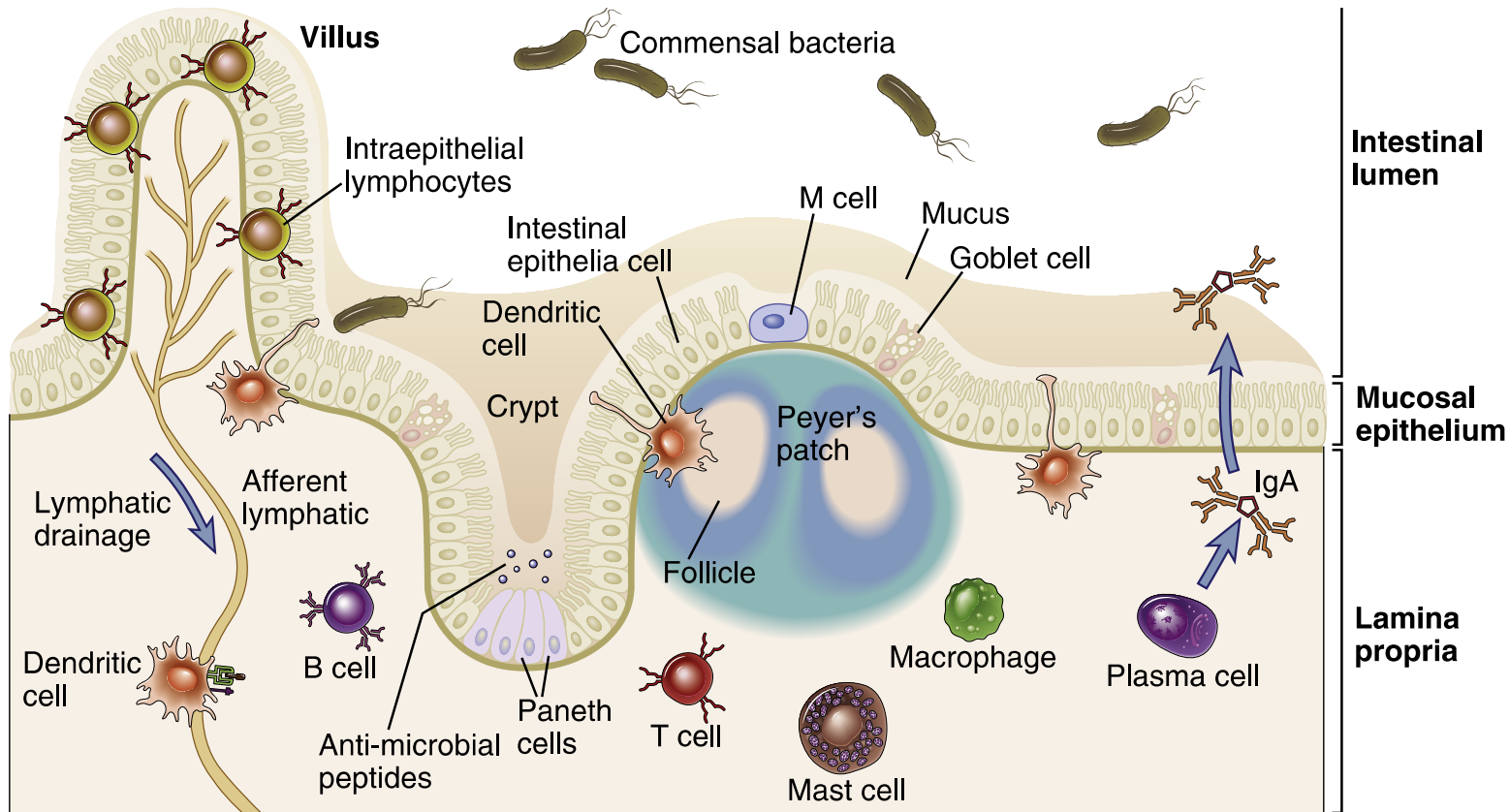
Riesige Menge von harmlosen (und wichtigen!) Fremdmaterialien: Nahrung und Mikroben

Kleine Menge an Erregern

Das Immunsystem muss die wenigen gefährlichen Krankheitserreger in der großen Menge harmloser Antigene finden

Empfindliches Gleichgewicht zwischen Toleranz und Abwehr

Intestinale Lymphgewebe



Spezielle Strukturen

M-Zellen

Migrierende APCs

Peyersche plaques

IgA

Effektor Zellen: T Zellen, innate lymphoide Zellen (ILCs), NK Zellen, MAIT Zellen, Makrofagen, Granulozyten, Mast Zellen

Fig 14-1

Lymphgewebe im Gastrointestinal Trakt

Organisiertes MALT (O-MALT)

Antigen Erkennung, Aktivierung der Immunantwort

"Programmiertes" Lymphgewebe: entwickeln sich in utero

Peyerscher Plaque, Mandeln

"Induktives" Gewebe: entwickeln sich nach der Geburt, abhängig von
Antigen Menge

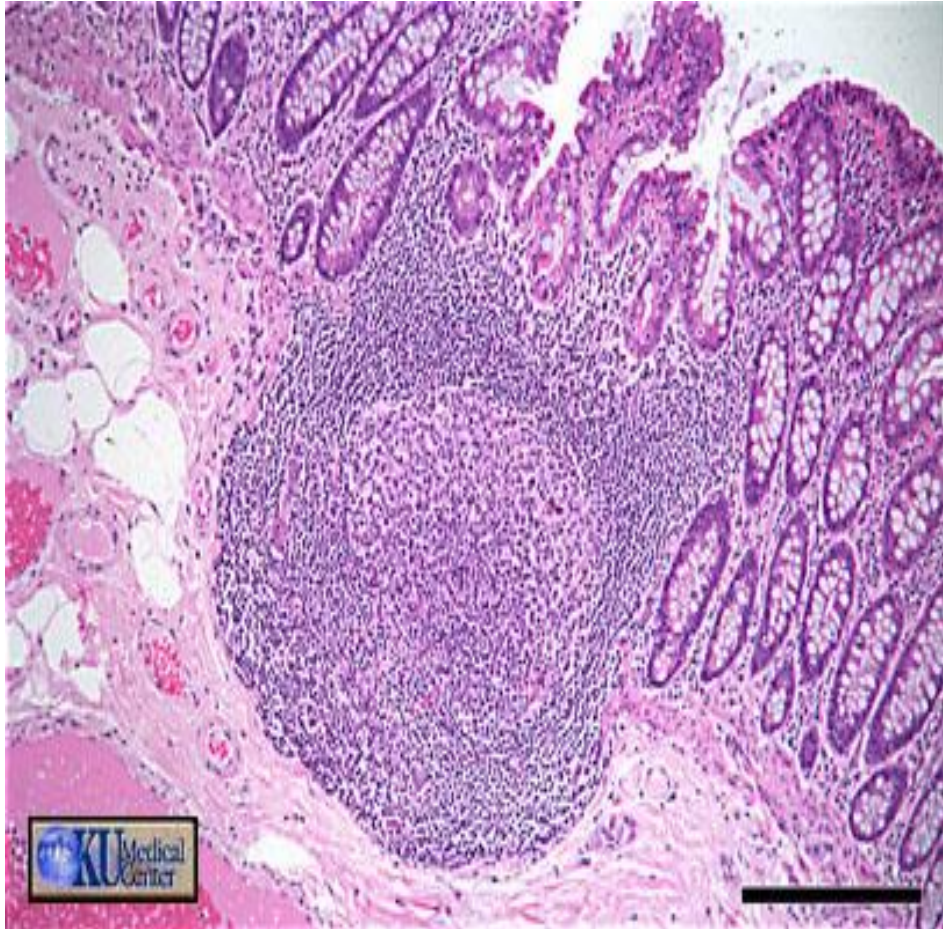
Cryptopatch - isolated lymphoid follicle spectrum

Diffuses MALT (D-MALT)

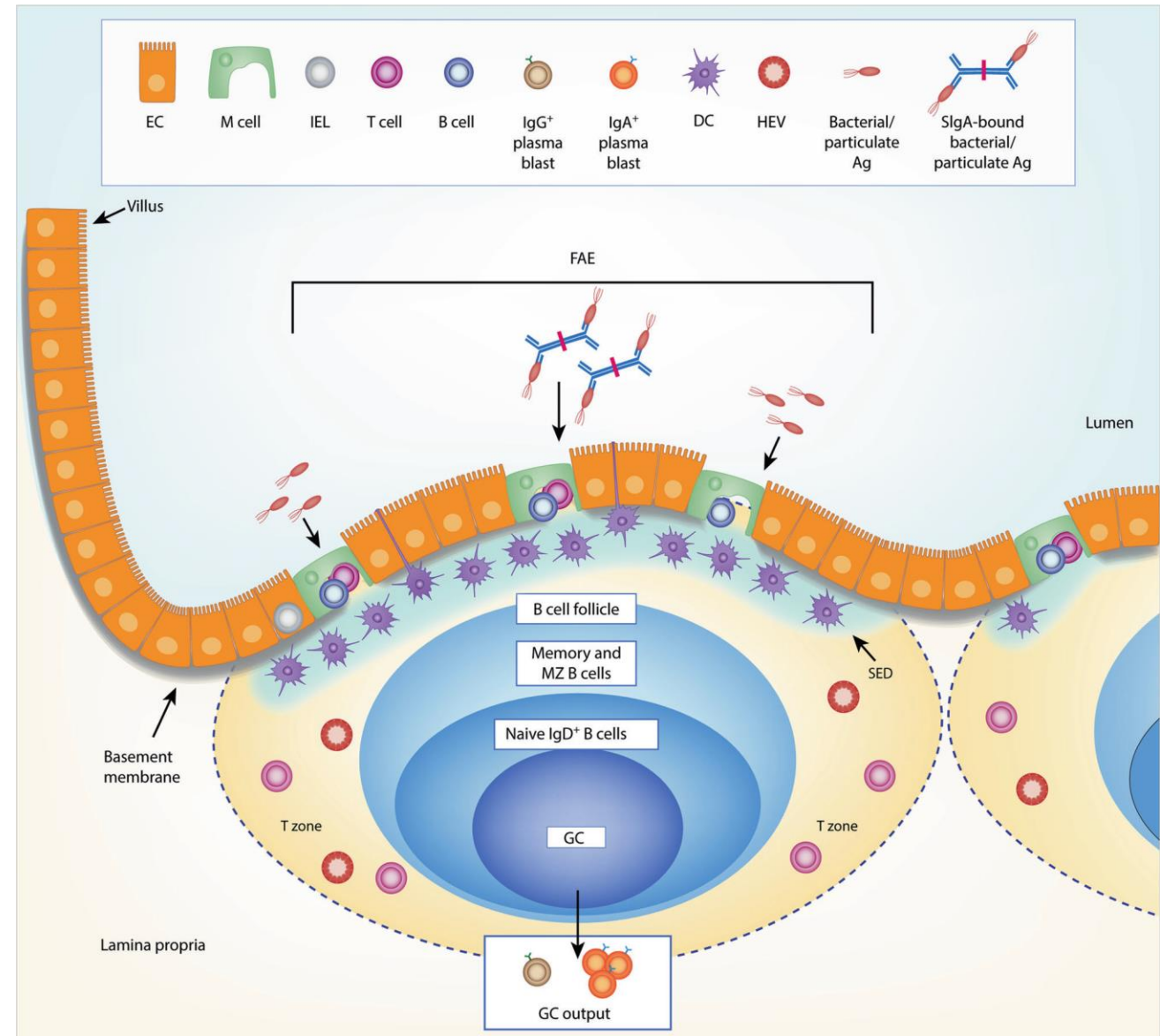
"Effektor Gewebe"

Gedächtnislymphozyten, Plasmazellen

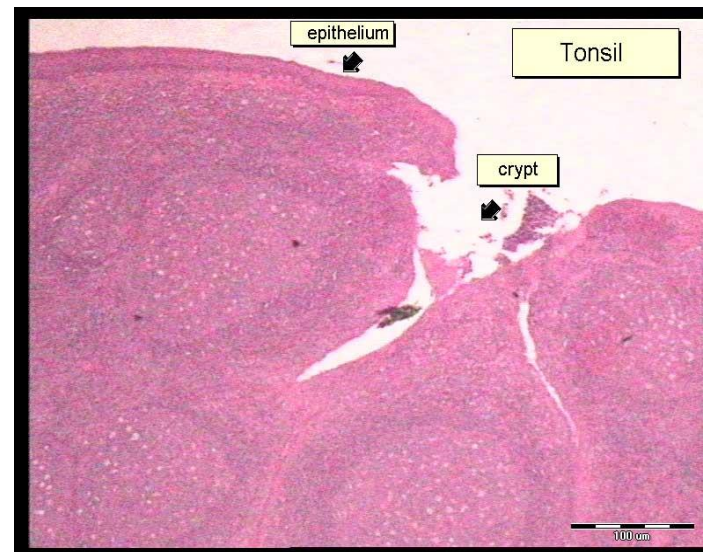
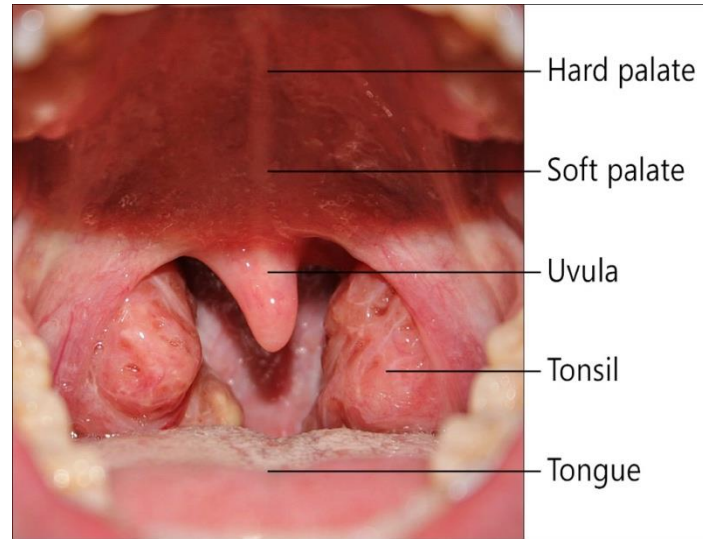
Programmiertes Lymphgewebe: Peyersche Plaques



SED: Subepithelial dome
FAE: Follicle associated epithelium



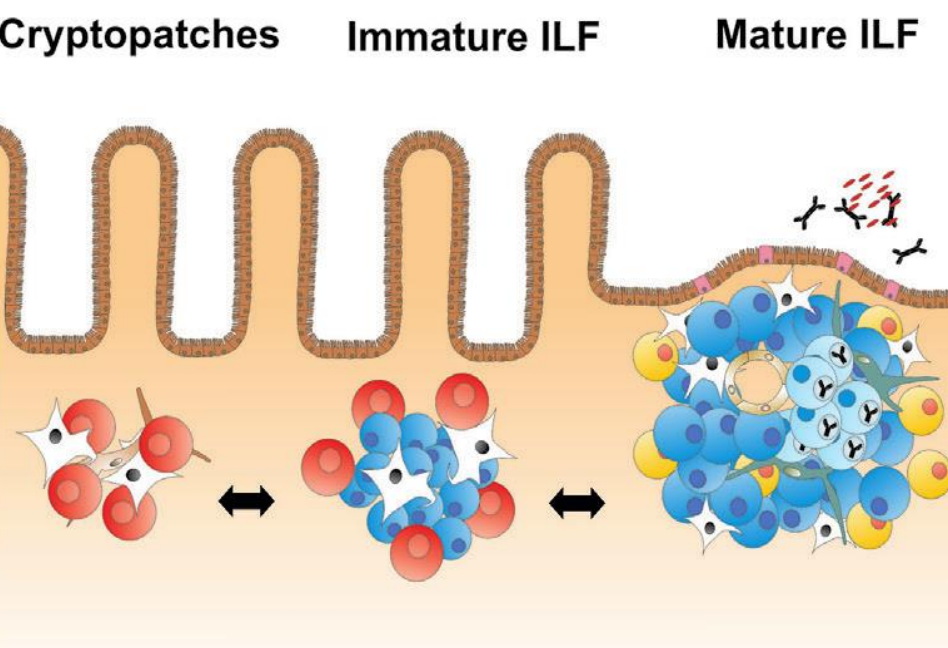
Programmiertes Lymphgewebe: Mandeln



Normale Tonsille

Entzündete Tonsille

SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues): induzierbar und dynamische Bestandteile des MALT

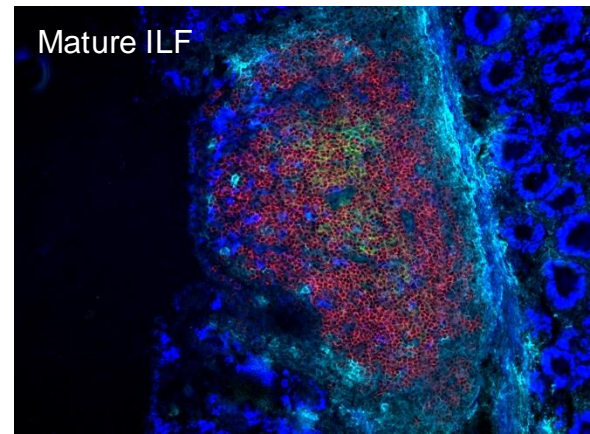
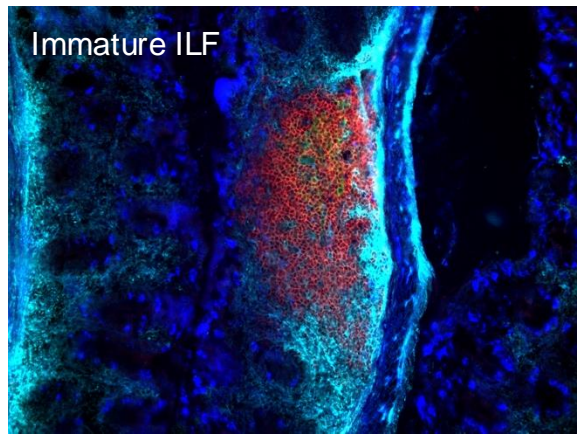
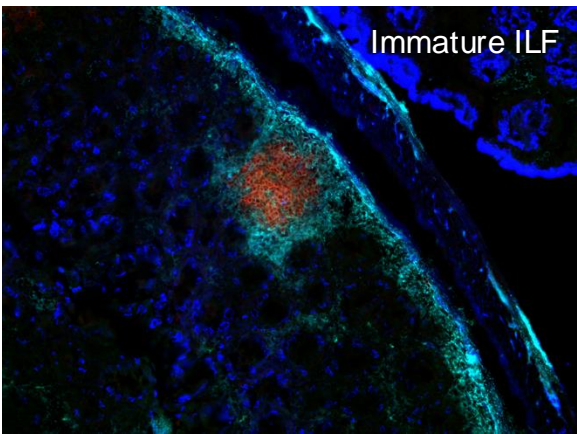
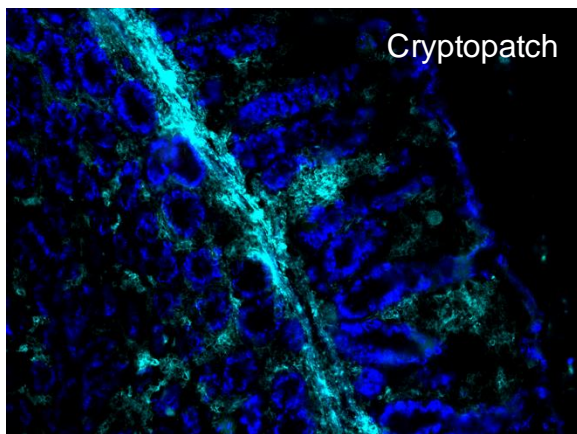


Epithelial cells	LTi cells	Follicular Dendritic cells	Dendritic cells	B-Lymphocytes	Dimeric IgA
M cells	LTI cells	HEV	T-Lymphocytes	IgA plasma cells	Bacteria

Buettner M and Lochner M (2016) Development and function of secondary and tertiary lymphoid organs in the small intestine and the colon. *Front Immunol.*

ILF: Isolated lymphoid follicle
 LTI: Lymphoid tissue inducer cell

Geringe Antigenbelastung: das Spektrum verschiebt sich hin zu Cryptopatches
 Hohe Antigenbelastung: das Spektrum verschiebt sich hin zu ILFs



LTi+T cells/B cells/FDCs/GC reaction

Epithelzellen/Enterozyten

Becherzellen: Mukus Sekretion

mukus: innere (dichte) und äußere (weniger dichte) Schicht

Antigen "sampling..."

Paneth Zellen: anti-mikrobielles Peptid (AMP) Sekretion (defensins, REGIII)

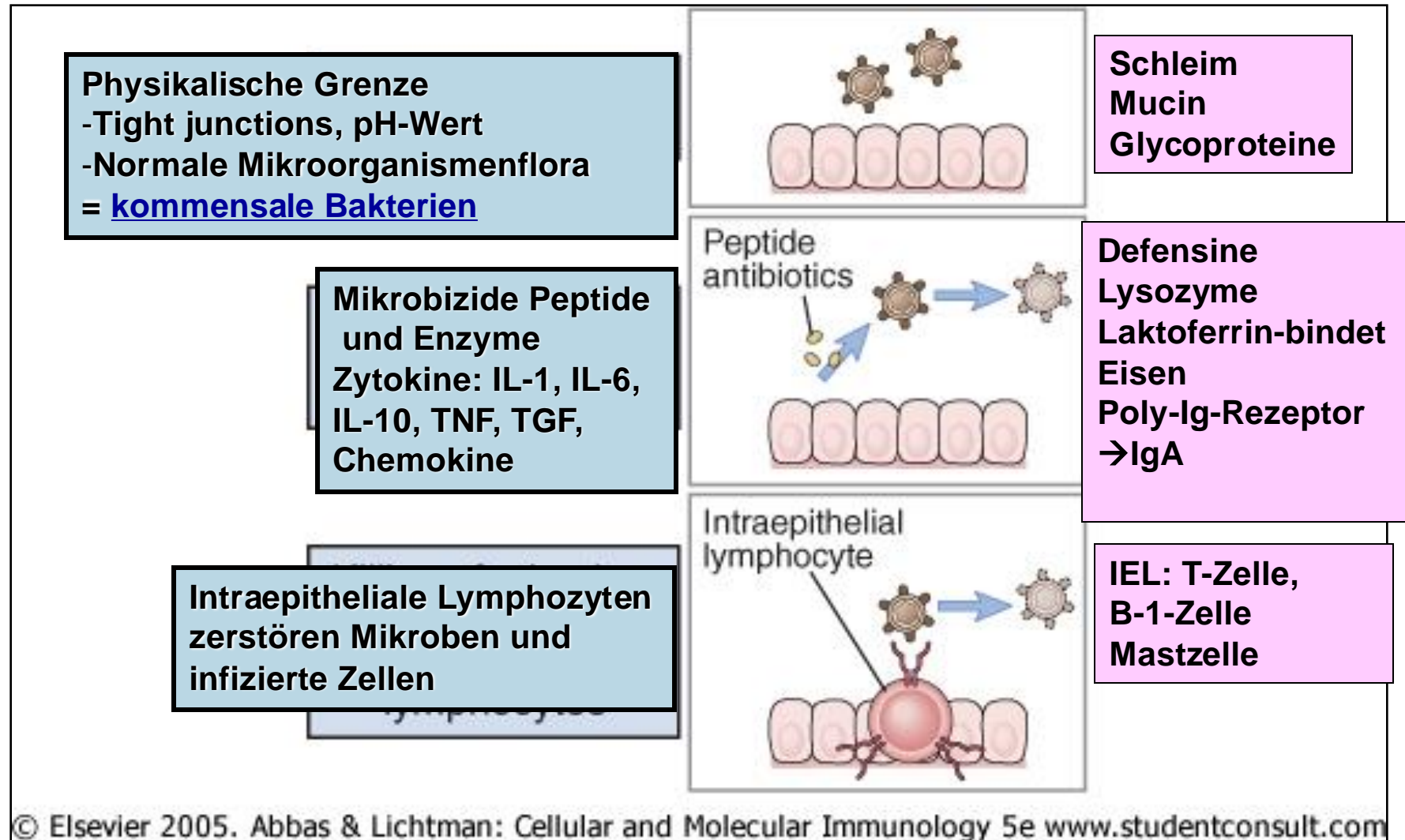
M-Zellen: Antigenen transportieren

...alle sind abgeleitet von Intestinal (epithelial) Stammzellen (ISC)

Epithelzellen exprimieren PRRs (TLRs, NLRs)

Können entweder Entzündung oder Toleranz auslösen

Rolle der epithelialen Barrieren: Prävention der mikrobiellen Kolonisation



M-Zellen transportieren Antigenen aus dem Lumen zur APCs

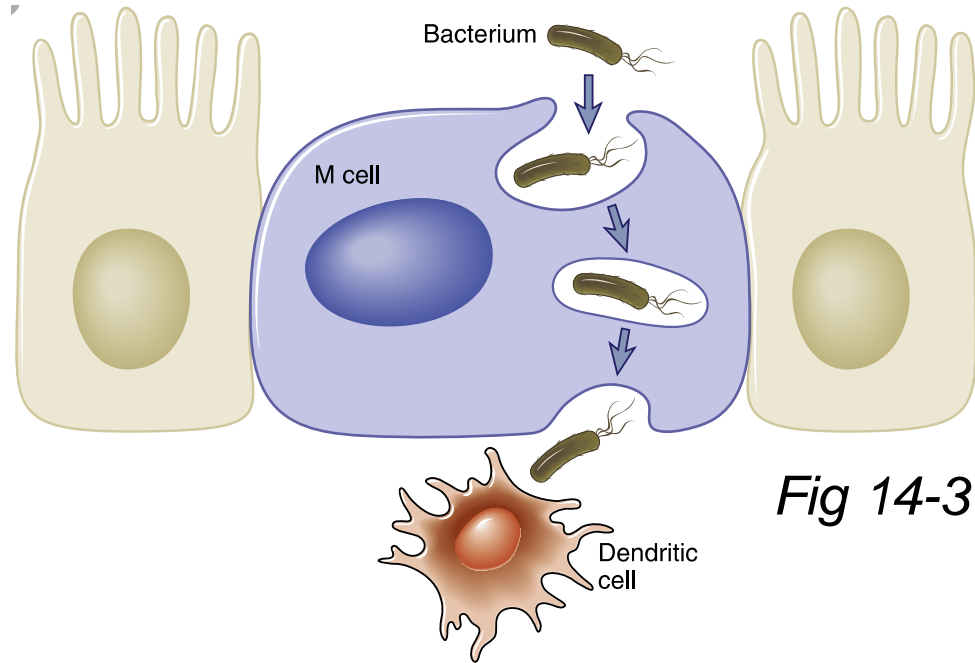
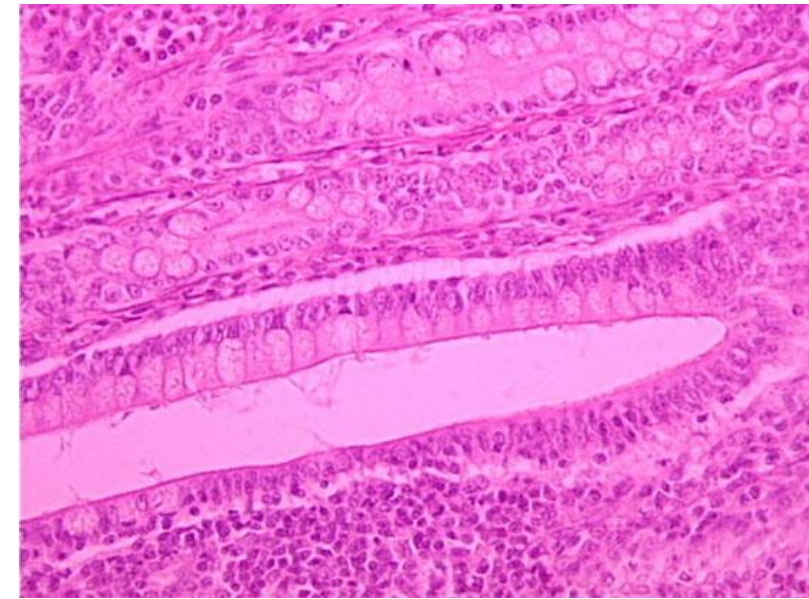
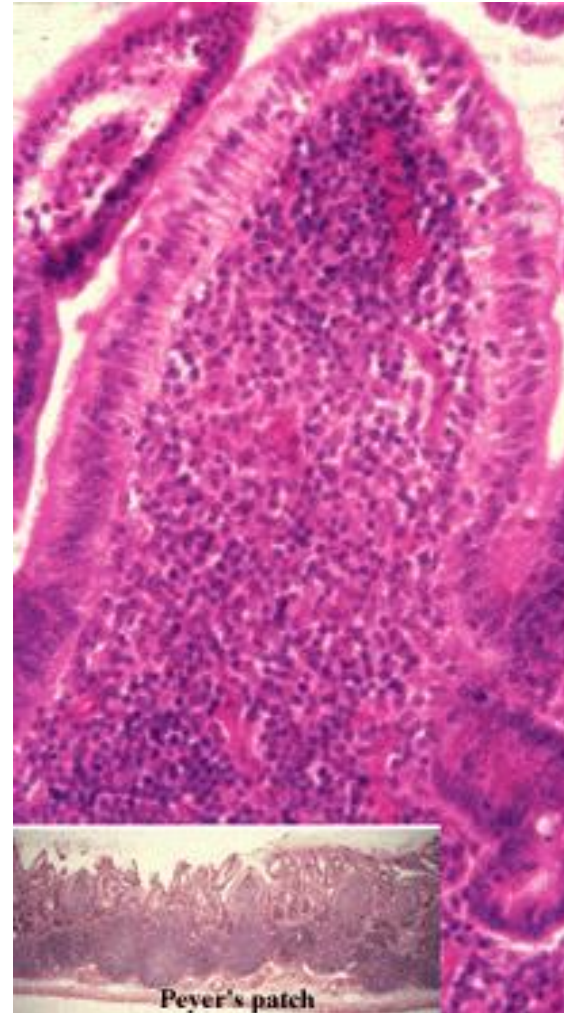


Fig 14-3

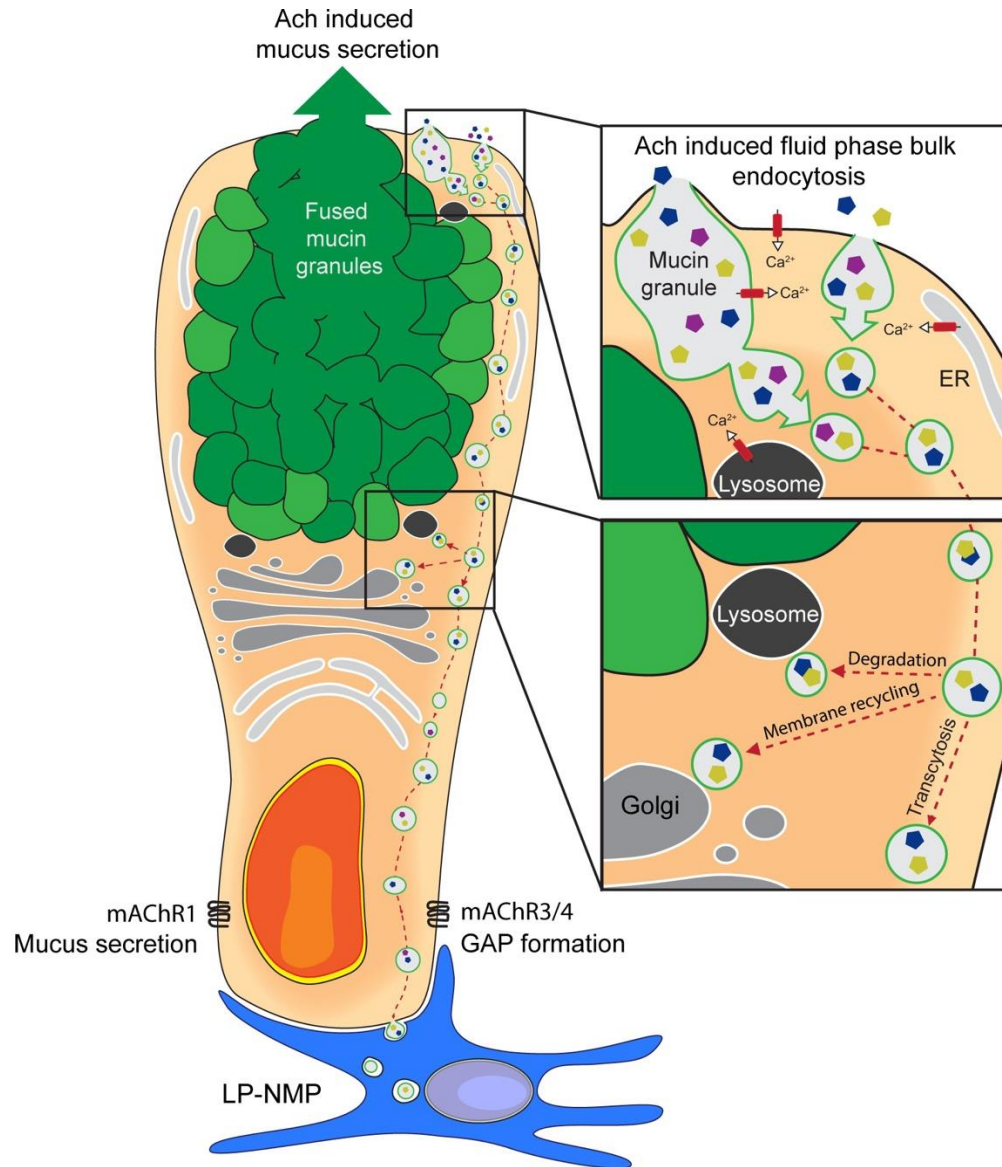
Abbas, Lichtmann and Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 8th edition.
Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc

(Keine Antigenpräsentation!)



M cell region

Becherzellen: nicht nur Schleimsekretion...



GAP: Goblet cell associated Antigen Passages

Transport luminaler Antigene zu darunter liegenden mononukleären Phagozyten

Innate Immunität des intestinalen Immunsystems

Dendritische Zellen, Makrophagen

Antigenpräsentation in mLNs

Fördern die Toleranz (IL-10, TGF β)

DCs: exprimieren retinal dehydrogenase \rightarrow sezernieren Retinsäure \rightarrow induziert Homing in die Schleimhäute

Innate lymphoide Zellen

Lymphoide Zellen (Ursprung), aber sie exprimieren keine Antigenrezeptoren

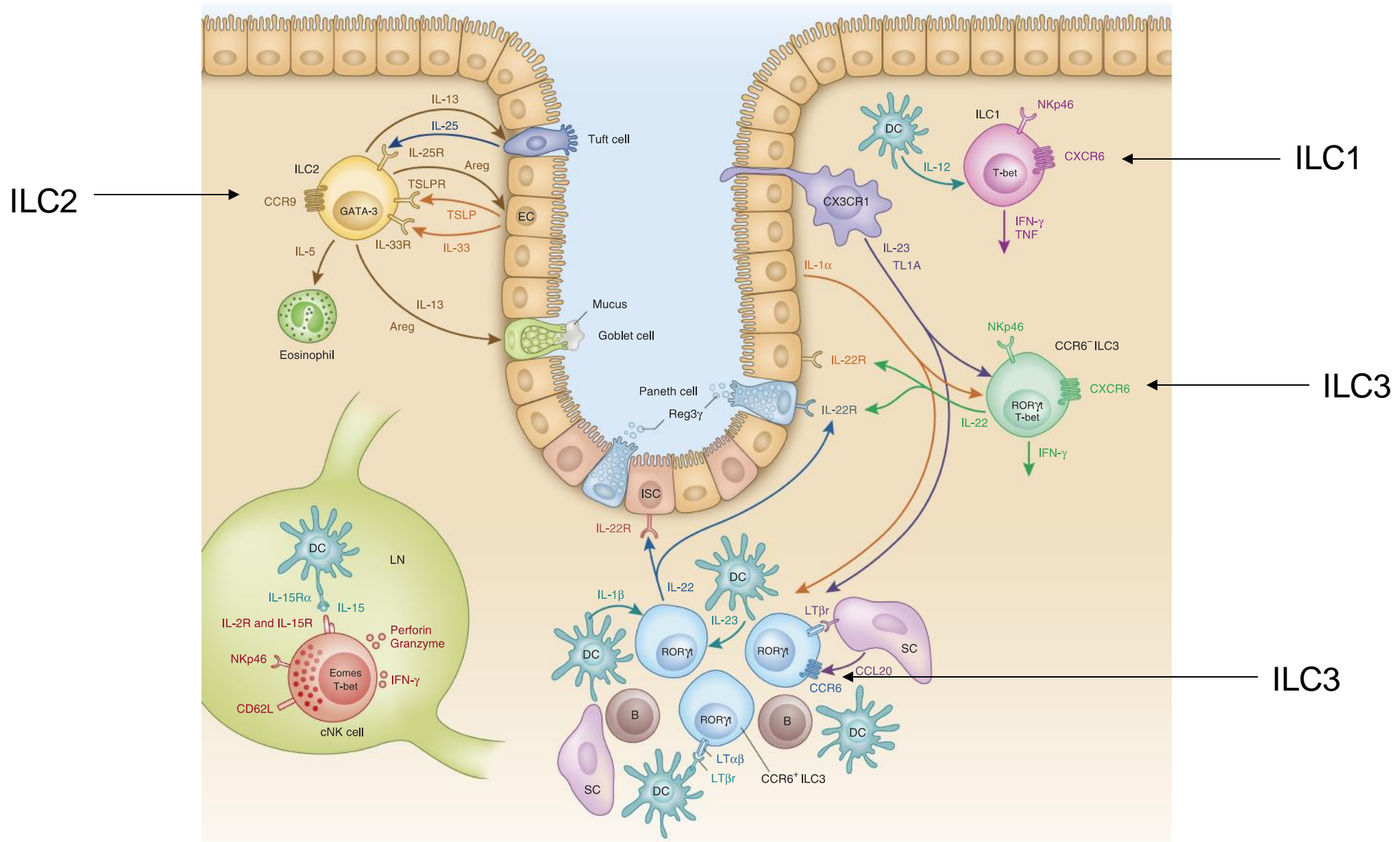
Sezernieren Zytokinen

ILC1: NKs + non-cytotoxic ILC1s

ILC2: Immunantwort gegenüber Helminthen, Allergie (IL-5, IL-13)

ILC3: Schleimhaut Heilung (IL-22), Entzündung (IL-17a) (+ LT α cells)

Innate lymphoide Zellen (ILCs)



Charakteristika der durch MALT generierten humoralen Immunantwort

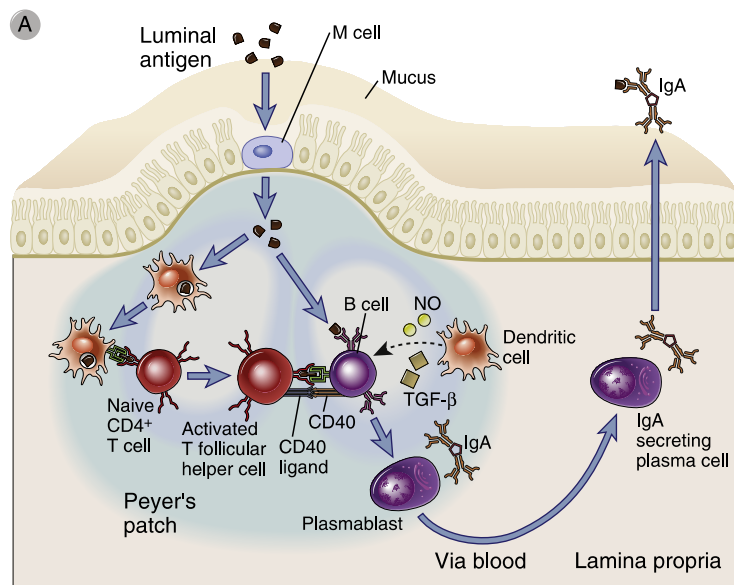
IgA

~2g IgA sezerniert täglich

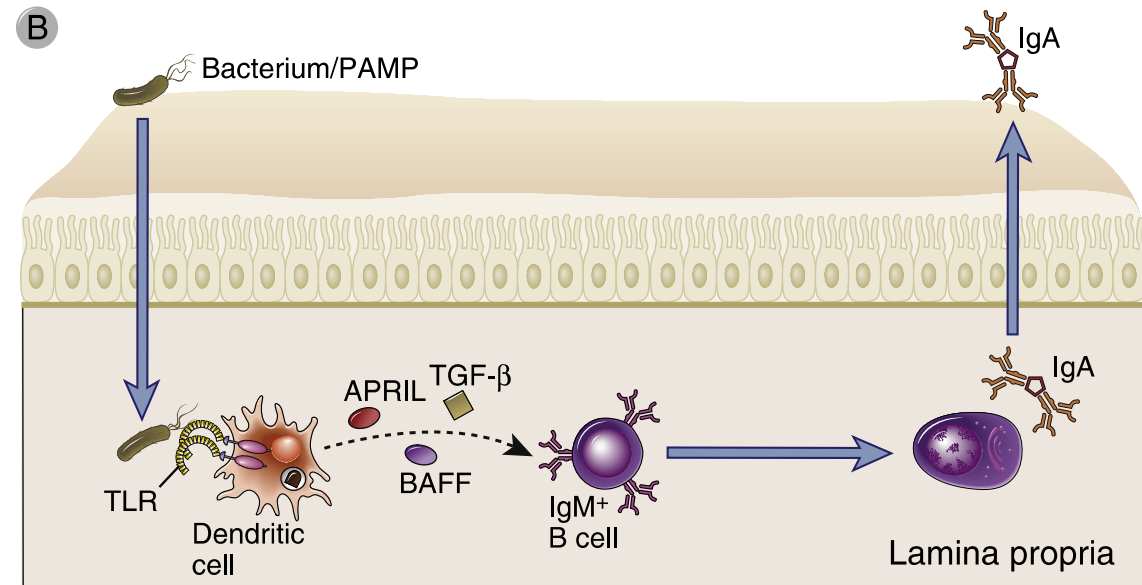
TGF β (produziert von Epithelzellen, DCs, Tregs) induziert IgA Isotypwechsel

Neutralisation: verhindert Translokation durch die Epithelschicht

Dimer



T-dependent IgA production



T-independent IgA production

Fig 14-7

IgA ist durch Epithelzellen auf die Mukosaoberfläche transportiert

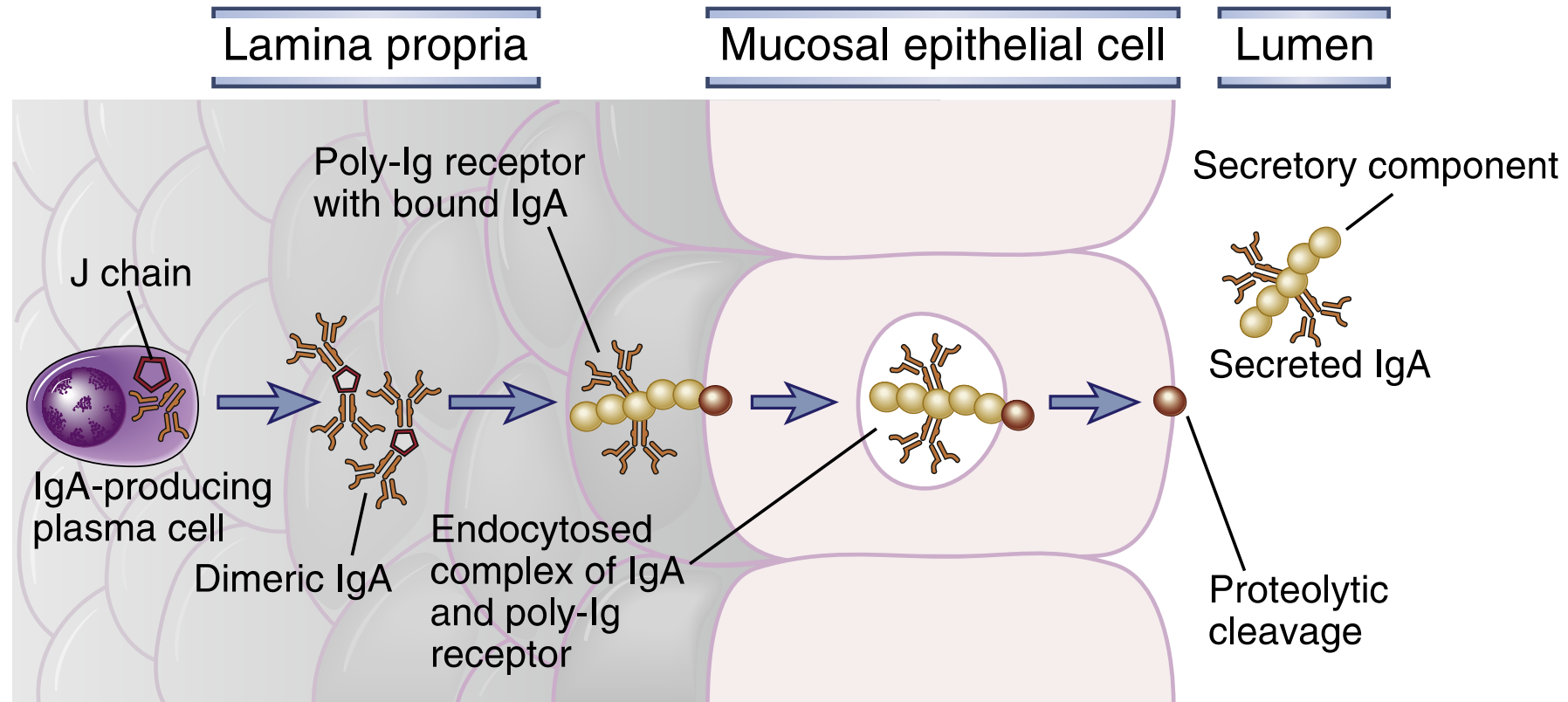
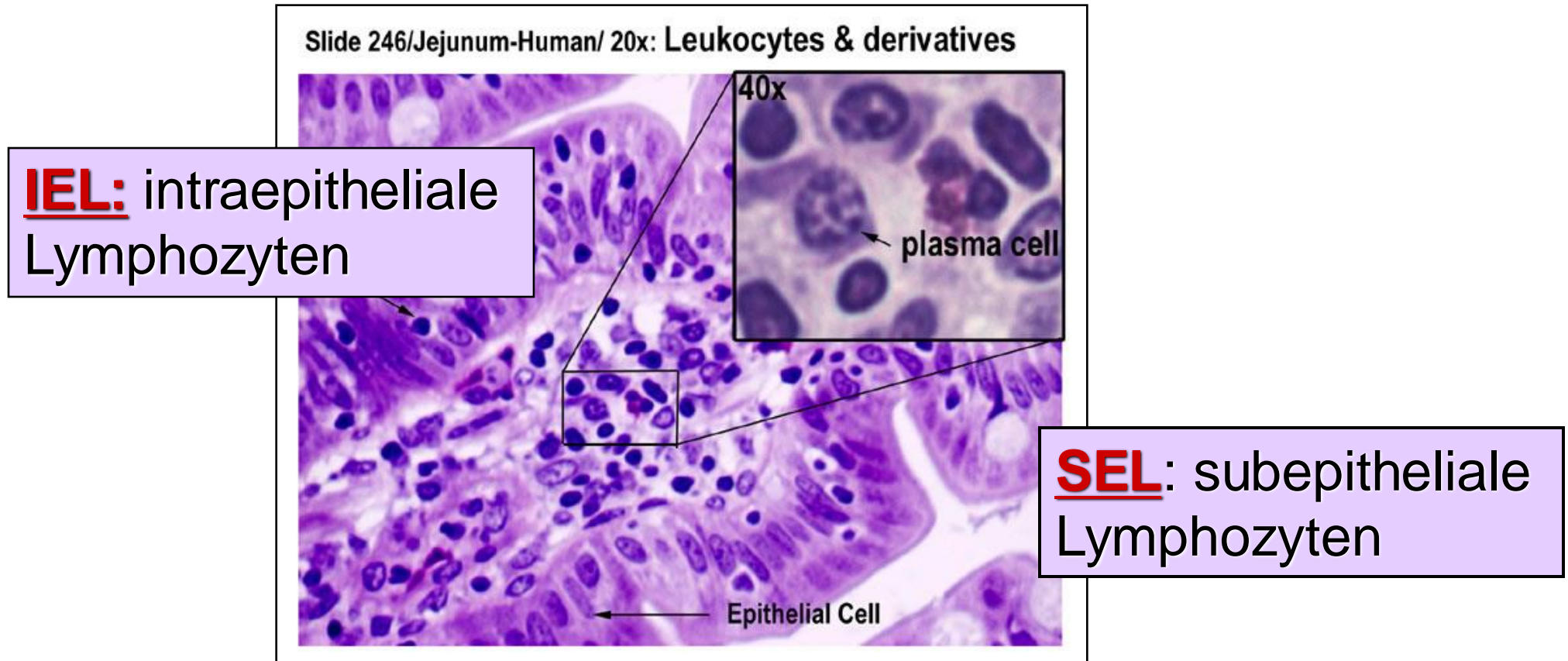


Fig 14-8

Charakteristika der durch MALT generierten humoralen Immunantwort

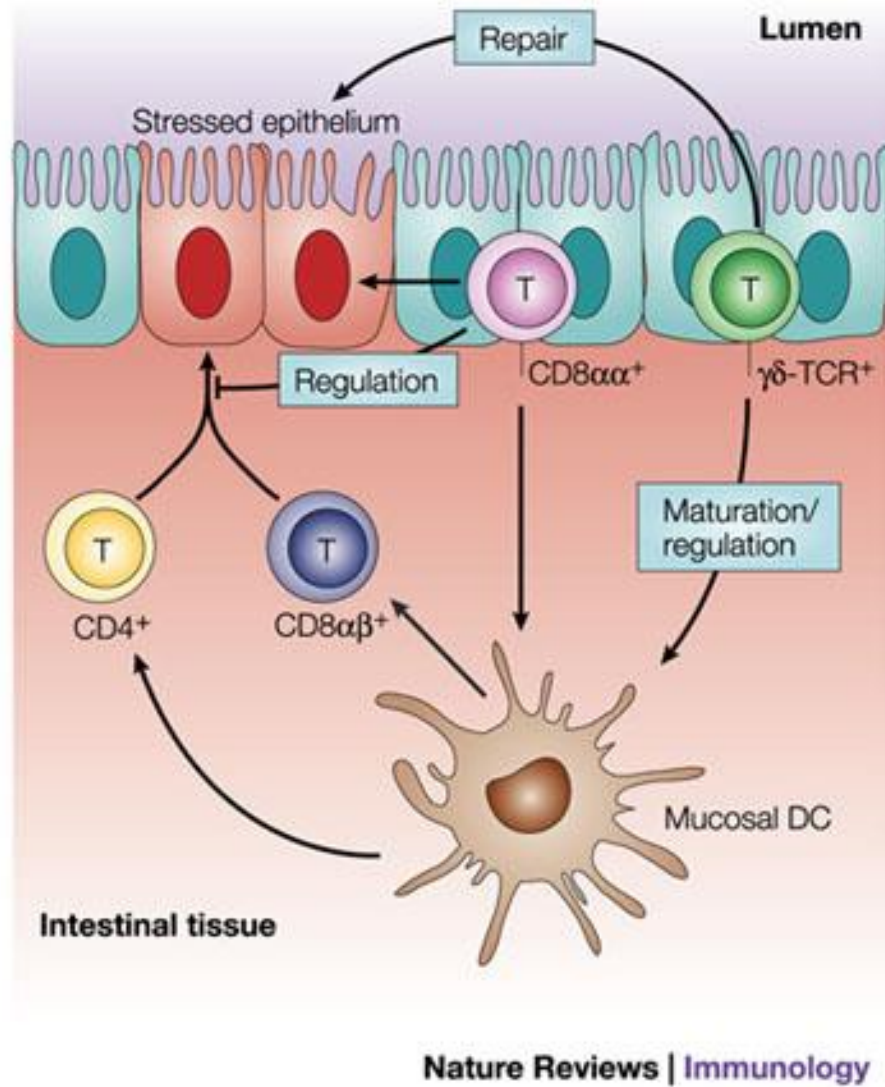
- Bildung von IgA-Antikörpern: IgA1 im Serum, IgA2 in den Sekreten
- IgA1 – wird durch Asialoglycoprotein-Rezeptoren der Hepatozyten in die Galle sezerniert – Immunabwehr des oberen Gastrointestinaltraktes
- IgA2 → pFcR-Bindung
- Opsonisierung → FcR von Granulozyten, Makrophagen → Phagozytose
- Komplementaktivierung → Bakteriolyse

Intestinale Lymphozyten



Darmzotten: – Lamina propria Lymphozyten **LPL:**
CD4+ $\alpha\beta$ T-Zellen, CD25+ aktivierte und regulatorische T-Zellen
B-Zellen – IgA-sezernierenden **Plasmazellen**,
myeloide dendritische Zellen, Mastzellen

Intraepitheliale Lymphozyten (IEL)



sind CD8⁺ γδ-T-Zellen mit einer dendritischen Morphologie → sind zytotoxische Effektorzellen

Homing zu mukosalen Lymphgewebe

	Endothelium	Leukozyt
Adhesion molecule	MAdCAM-1	$\alpha 4\beta 7$
Chemokine	CCL25	CCR9
	CCL28	CCR10

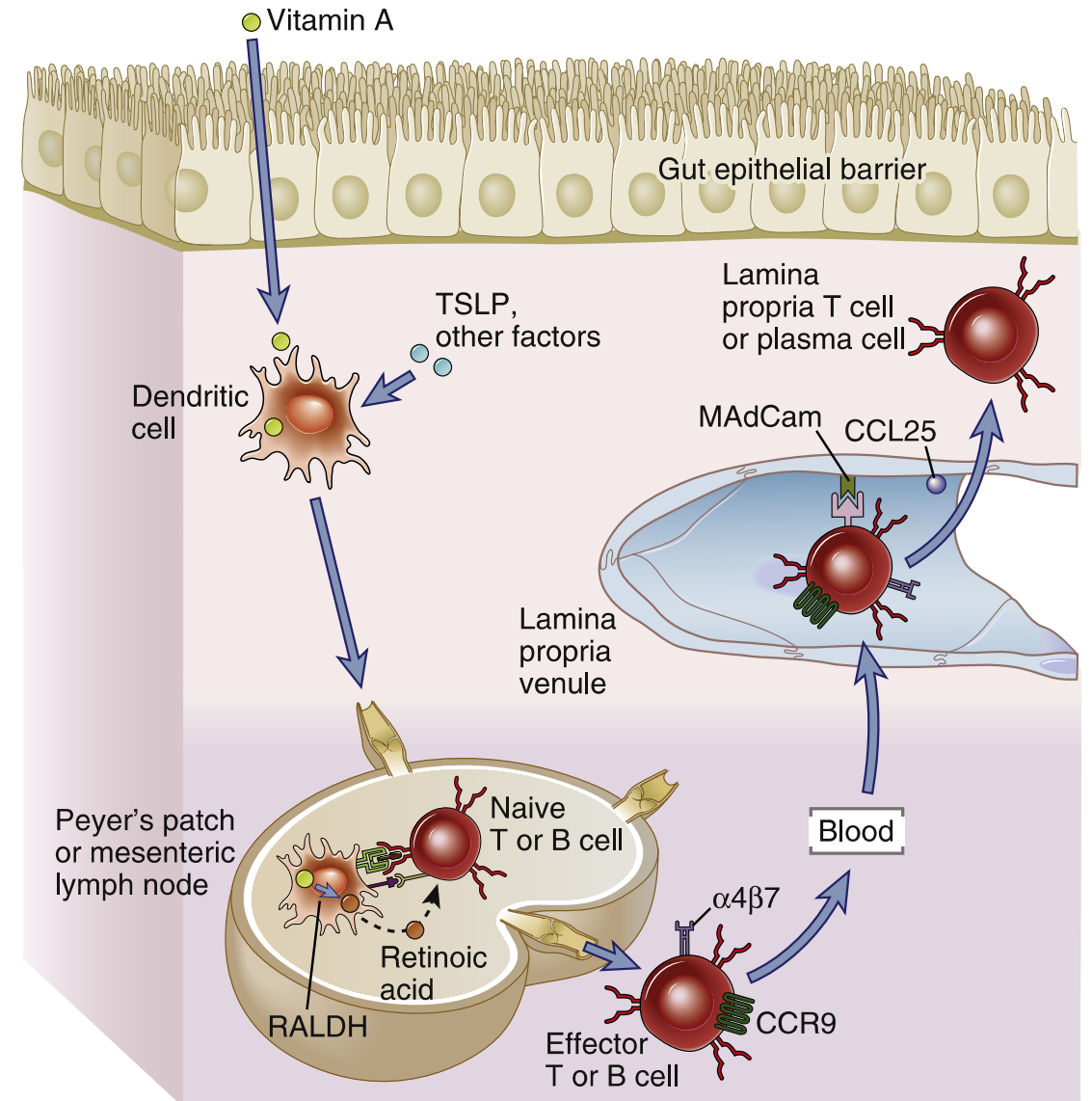


Fig 14-5

Effektor- Lymphozyten wandern zum MALT

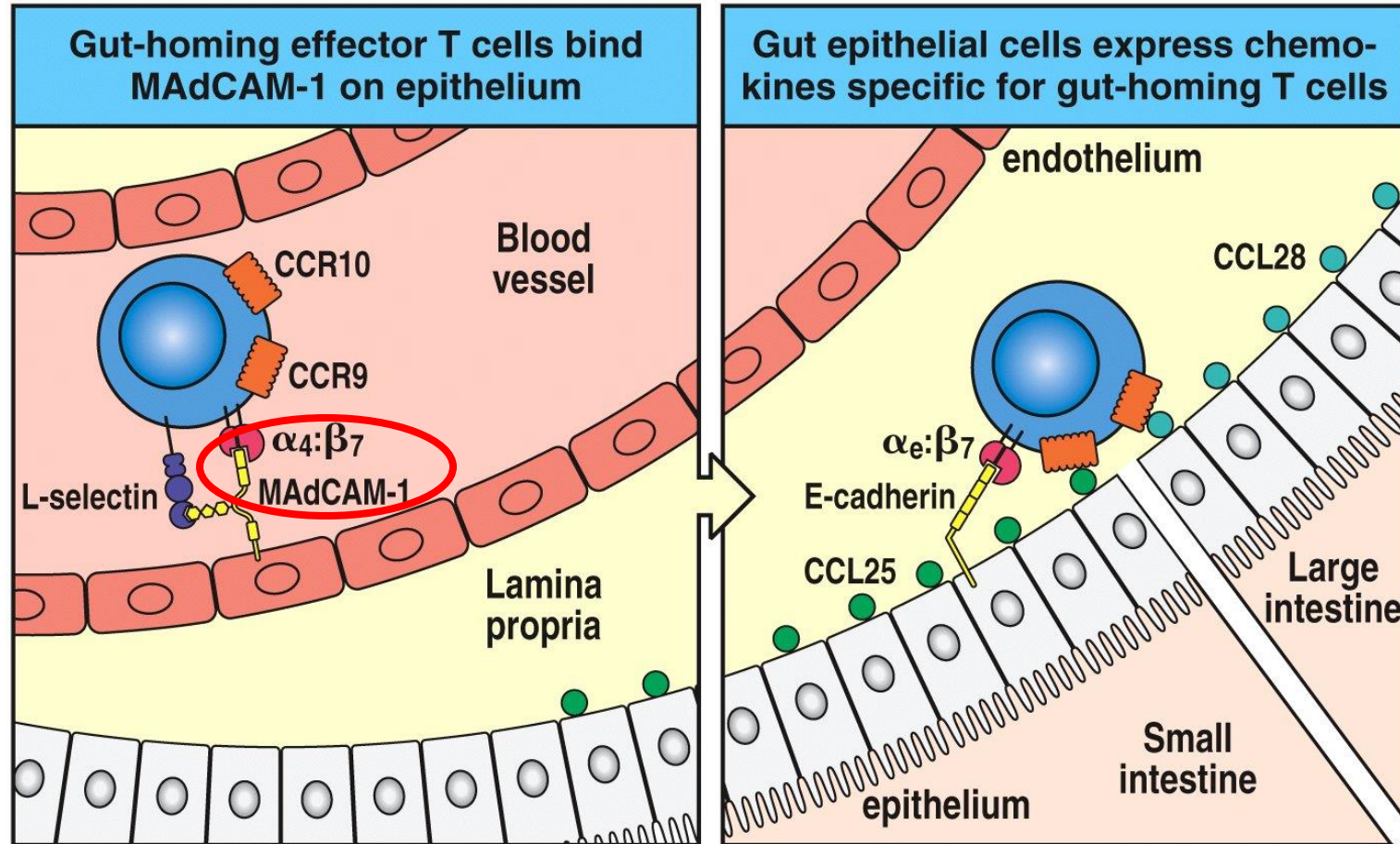
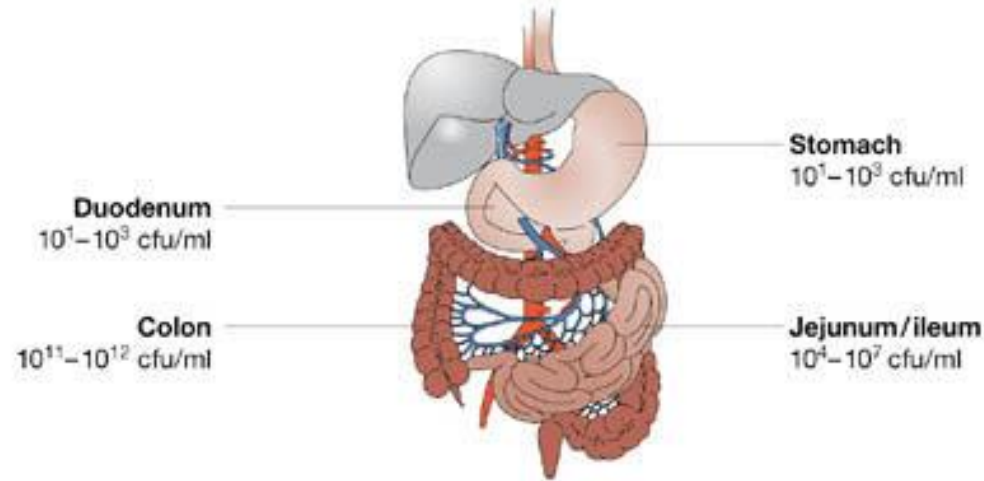


Figure 10-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

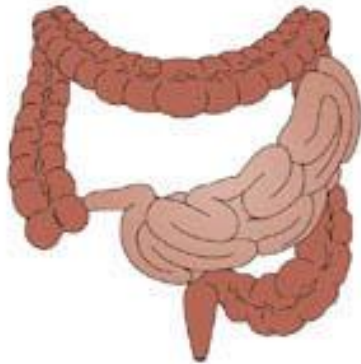
Normale Mikroorganismenflora = kommensale Bakterien

A



Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

B



Protective functions	Structural functions	Metabolic functions
<ul style="list-style-type: none"> Pathogen displacement Nutrient competition Receptor competition Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids 	<ul style="list-style-type: none"> Barrier fortification Induction of IgA Apical tightening of tight junctions Immune system development 	<ul style="list-style-type: none"> Control IEC differentiation and proliferation Metabolize dietary carcinogens Synthesize vitamins e.g., biotin, folate Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus Ion absorption Salvage of energy
<p>Commensal bacteria</p>	<p>IgA</p>	<p>Short-chain fatty acids</p> <p>Mg²⁺ Ca²⁺ Fe²⁺</p> <p>Vitamin K Biotin Folate</p>

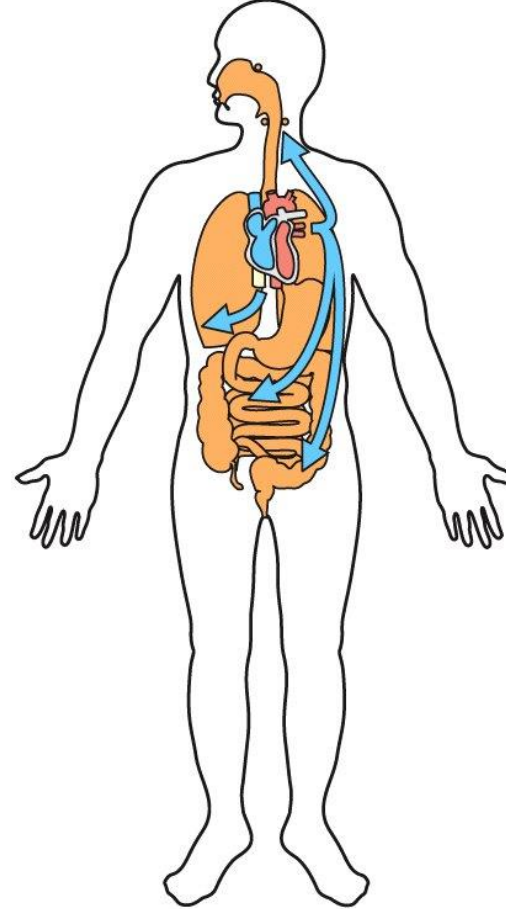
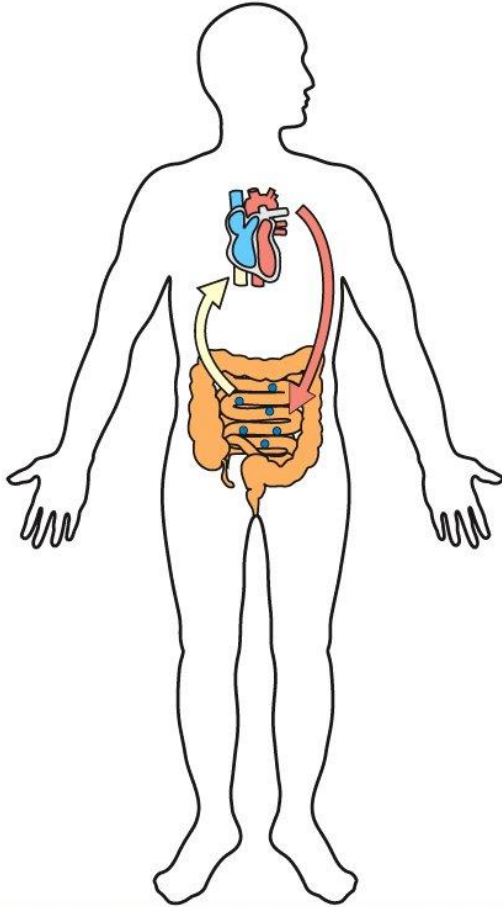
Afferente Immunreaktion ist lokal

Effektor Immunantwort ist systemisch

Lymphocytes and lymph return to blood via mesenteric lymph nodes and thoracic duct

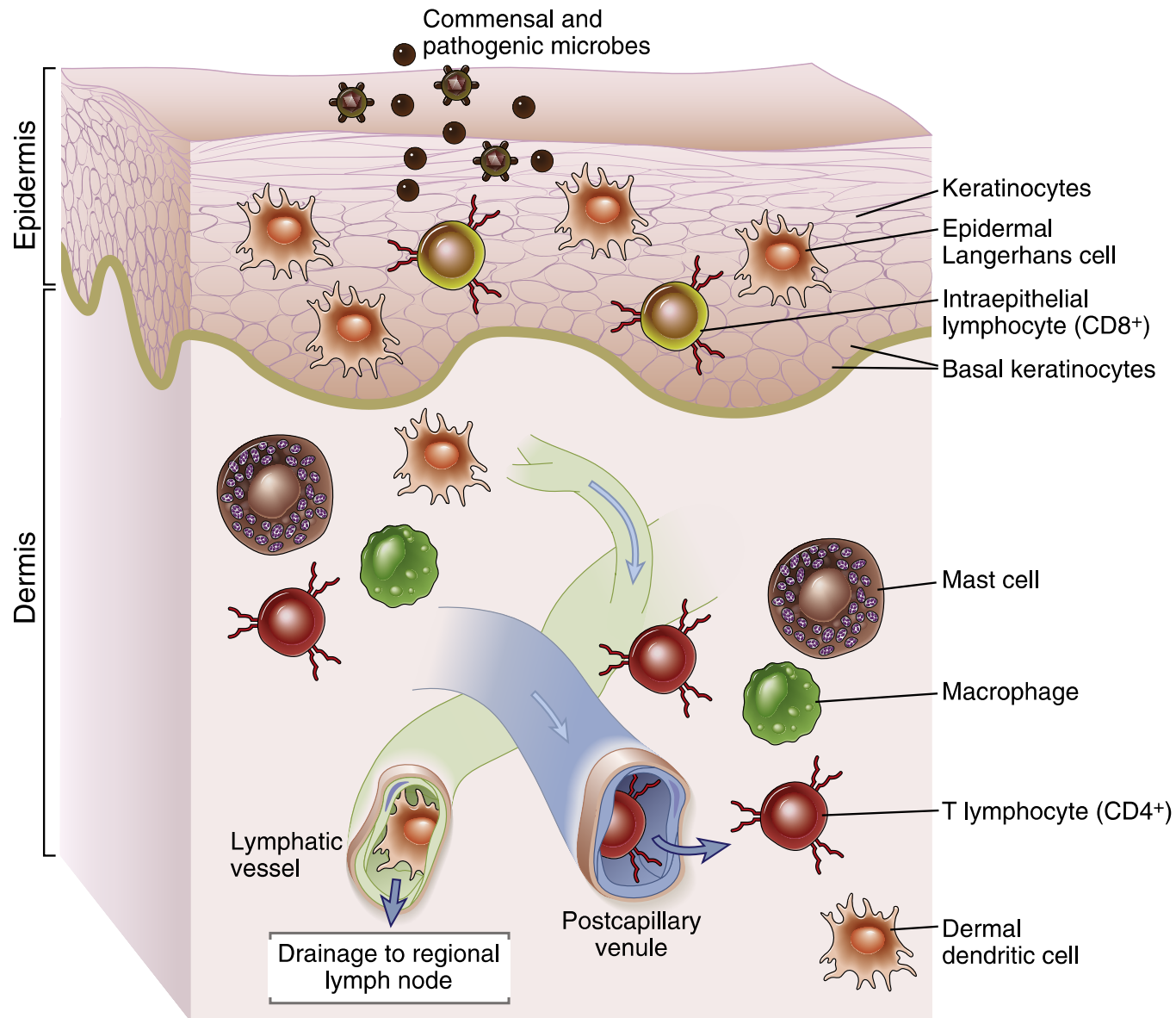
Naive lymphocytes enter mucosal tissue from blood

Effektorlymphozyten gelangen auf die Schleimhautoberflächen von Lungen, Mandeln, Darm und Urogenitaltrakt



Antigenes from infectious agents taken into submucosal lymphoid tissues

Kutanes Immunsystem



2m²
~2x10¹⁰ Lymphozyten
Physische Barriere

Sonnenbrand
Mikroben
Traumata

Fig 14-9

Zellen des kutanen Immunsystems

Keratinocyten

Physische Barrier

Zytokinen: TNF, IL-1, IL-6, IL-18, IL-25, IL-33 (inflammation); IL-10 (regulation)

Chemokinen: CCL27

Wachstumsfaktoren: PDGF, FGF, GM-CSF

Anti-mikrobielles Peptiden: defensins, cathelicidins

Aktivierung: durch PRRs (TLRs, NLRs)

Dendritische Zellen

Langerhans Zellen

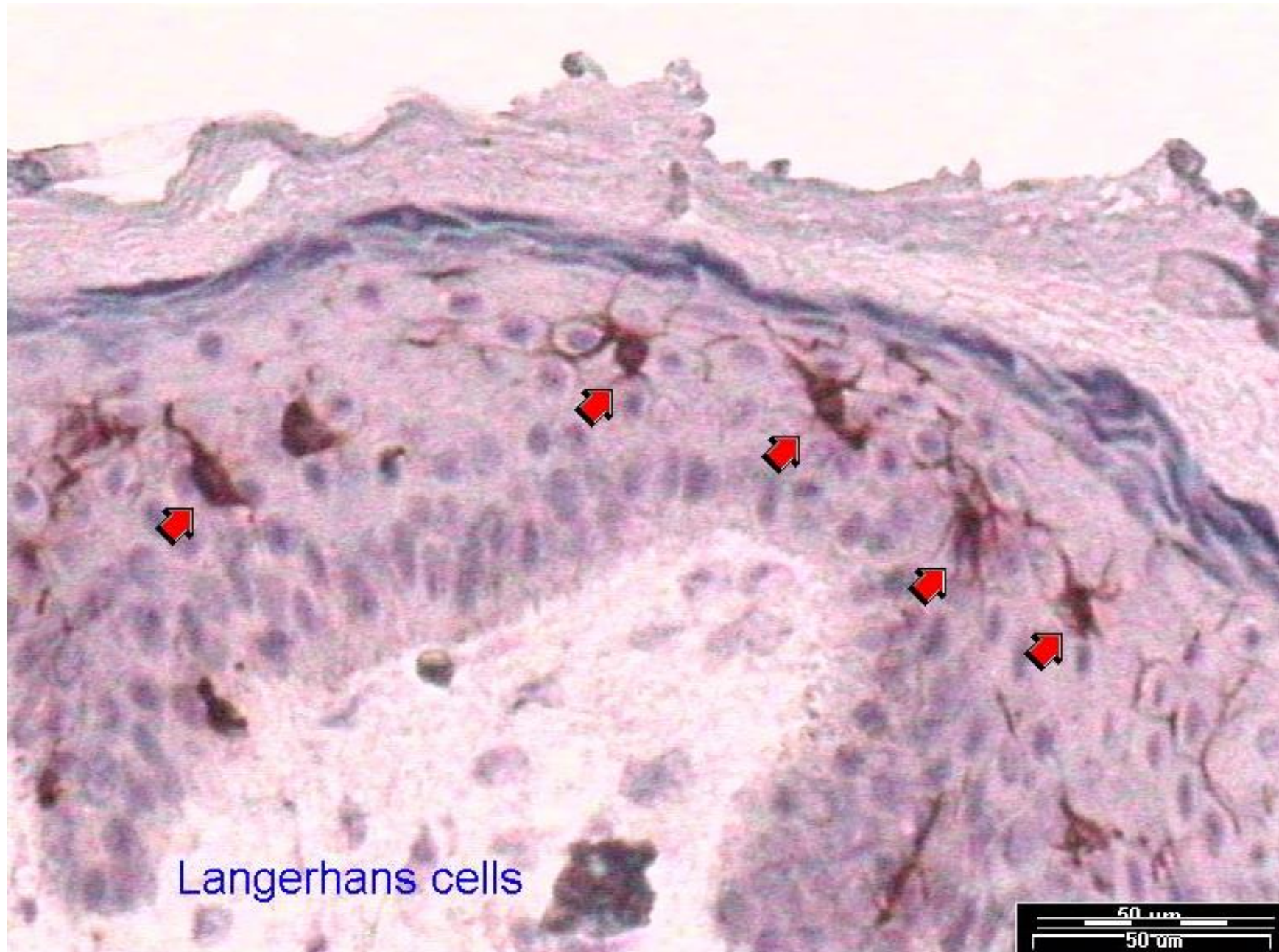
Migrate to regional lymph nodes following phagocytosis of antigens

Present antigens to T cells, imprint skin-homing properties

T-Zellen

Intraepidermal: mainly CD8⁺ or $\gamma\delta$ T cells

Dermal: CD4⁺ (T_H1, T_H2, T_H17, T_{reg}), mostly memory T cells



Homing zur Haut

	Endothelium	Leukozyt
Adhesion molecule	E-selectin	CLA
Chemokines	CCL17	CCR4
	CCL1	CCR8
	CCL27	CCR10

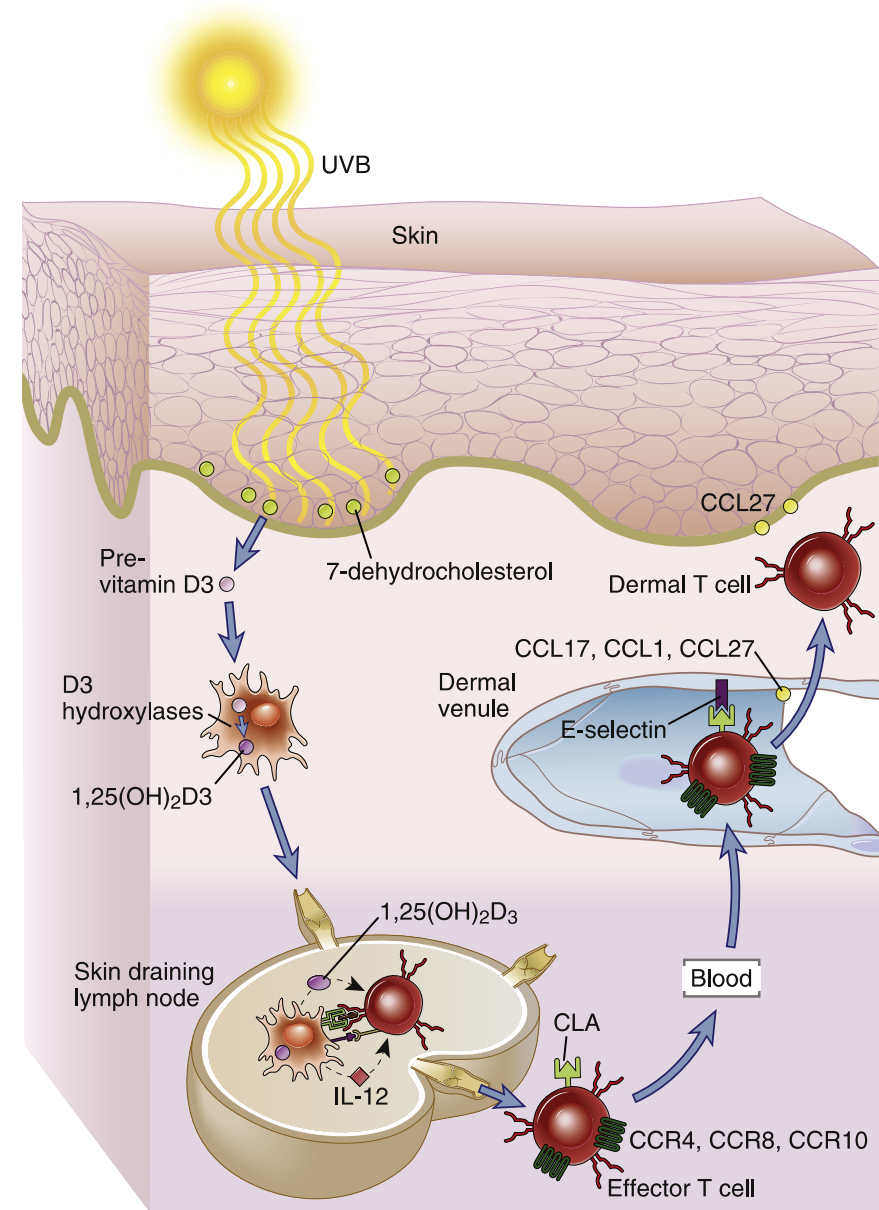


Fig 14-9

Dichotomy of the immune systems

