

# 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

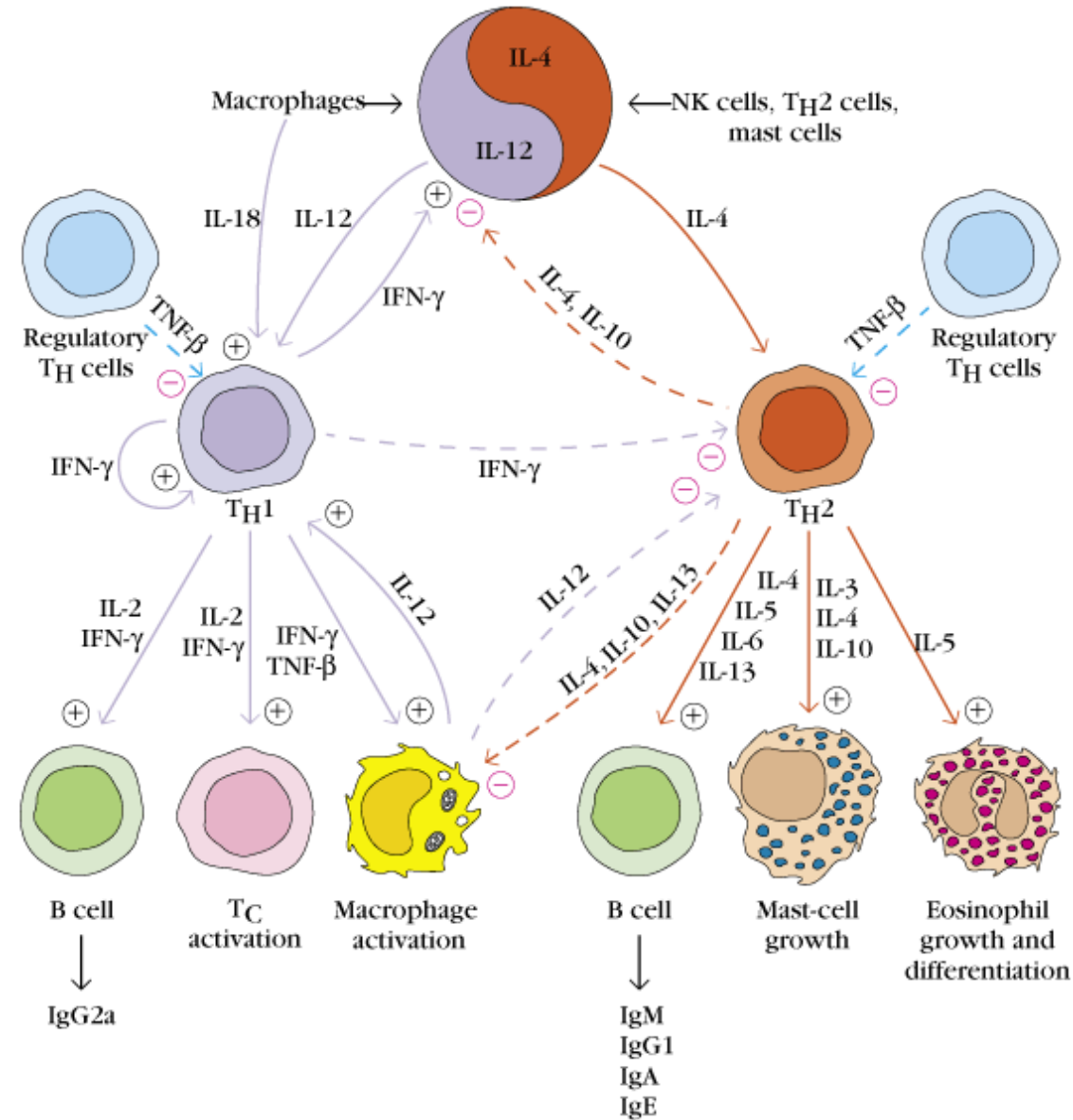
Antigen Art, Dosis und Lokalisierung beeinflussen die Immunantwort

$T_H1$  vs  $T_H2$

Elimination/Entfernung des Antigens stoppt weitere Aktivierung

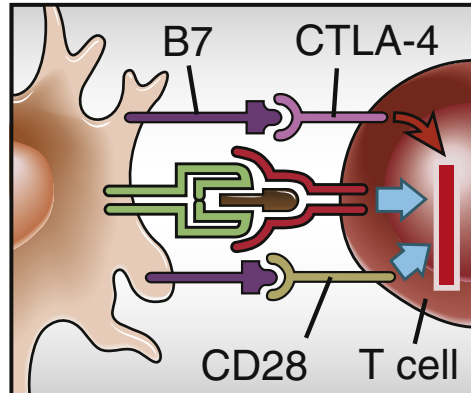


# 1. Antigen als Hauptregulator



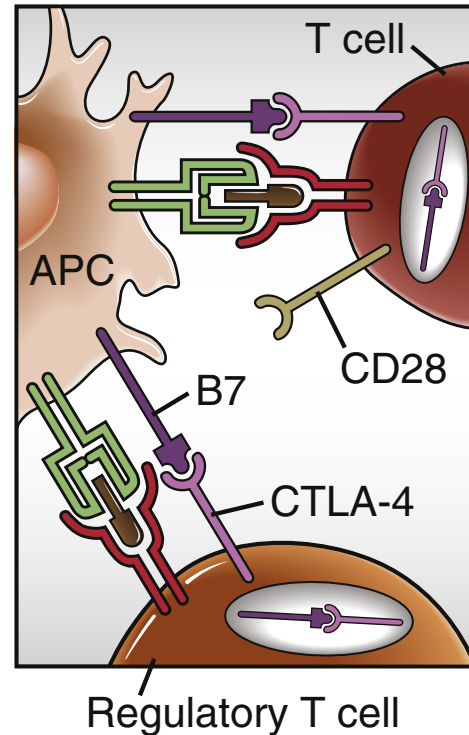
## 2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

### 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**

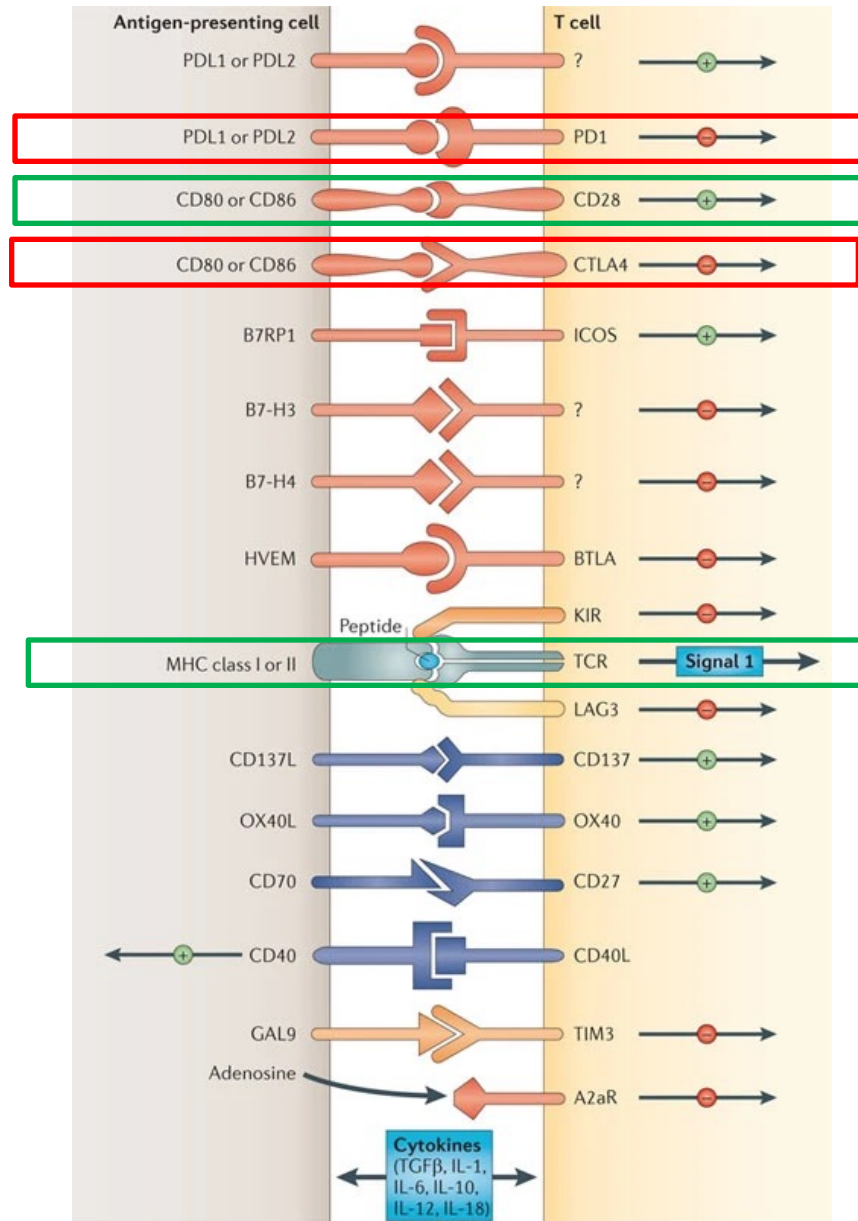
CD28: konstitutiv auf T-Zellen exprimiert  
CTLA-4: nach aktivierung exprimiert  
höhere Affinität gegenüber B7

Fig 15-6

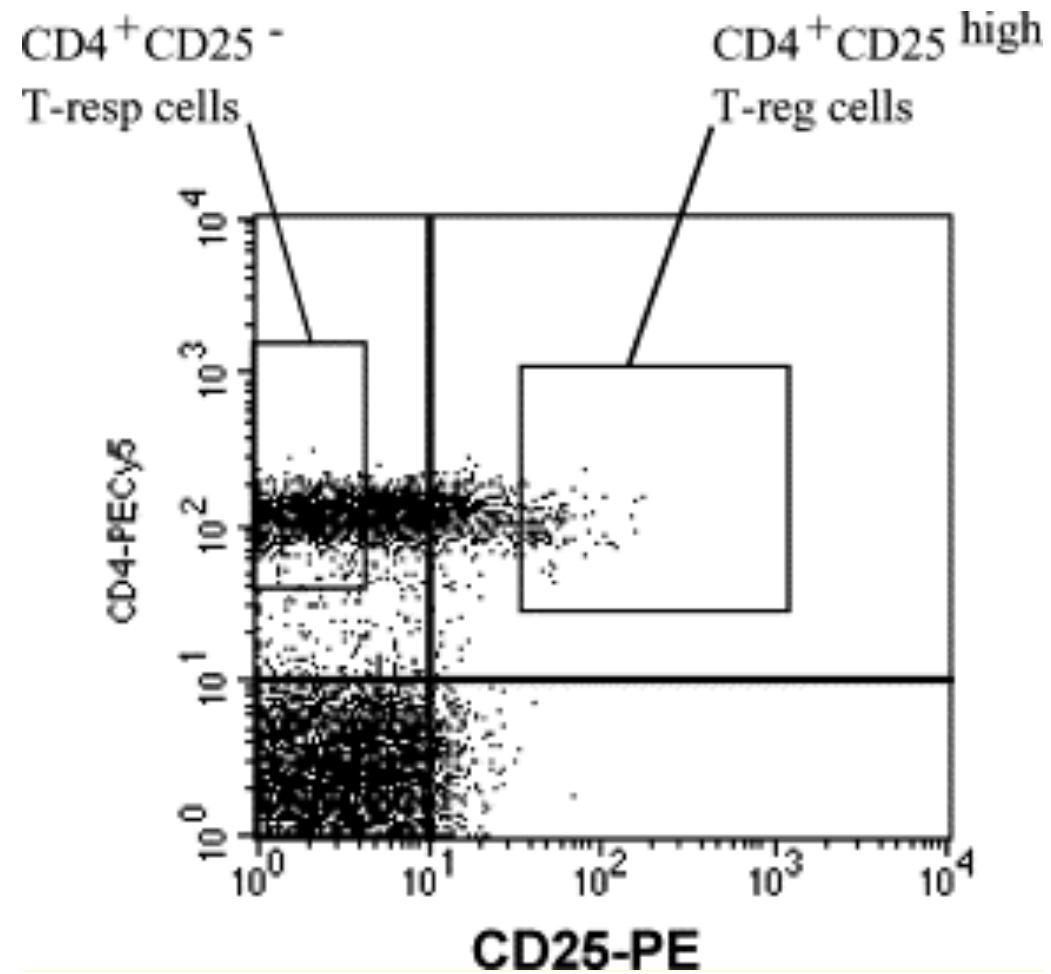
# 2. Notwendigkeit der Co-Stimulation

Antigenpräsentierende Zelle

T-Zelle



### 3. Regulatorische T-Zellen: Phänotyp



# 3. Regulatorische T-Zellen: Funktionen

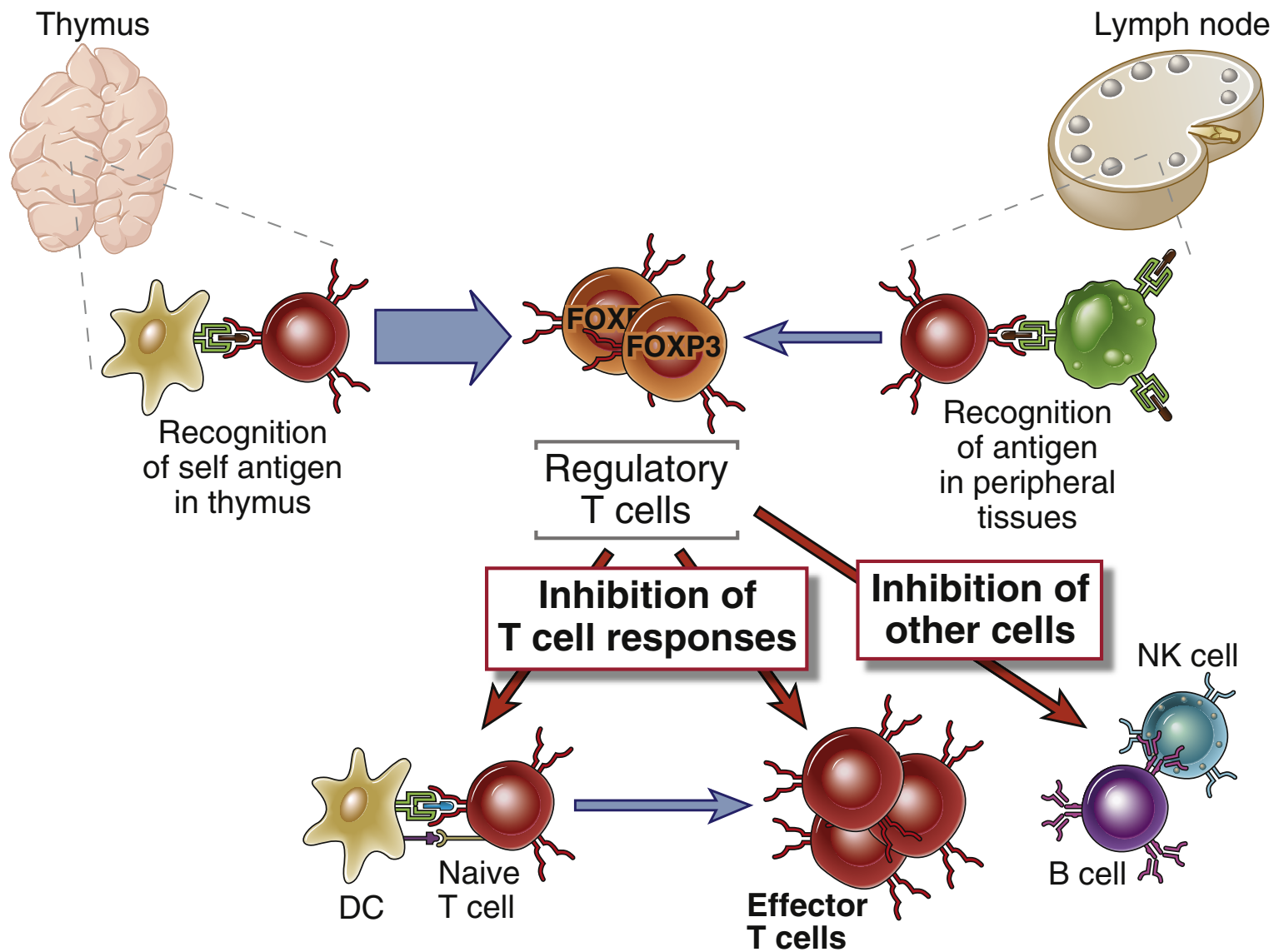
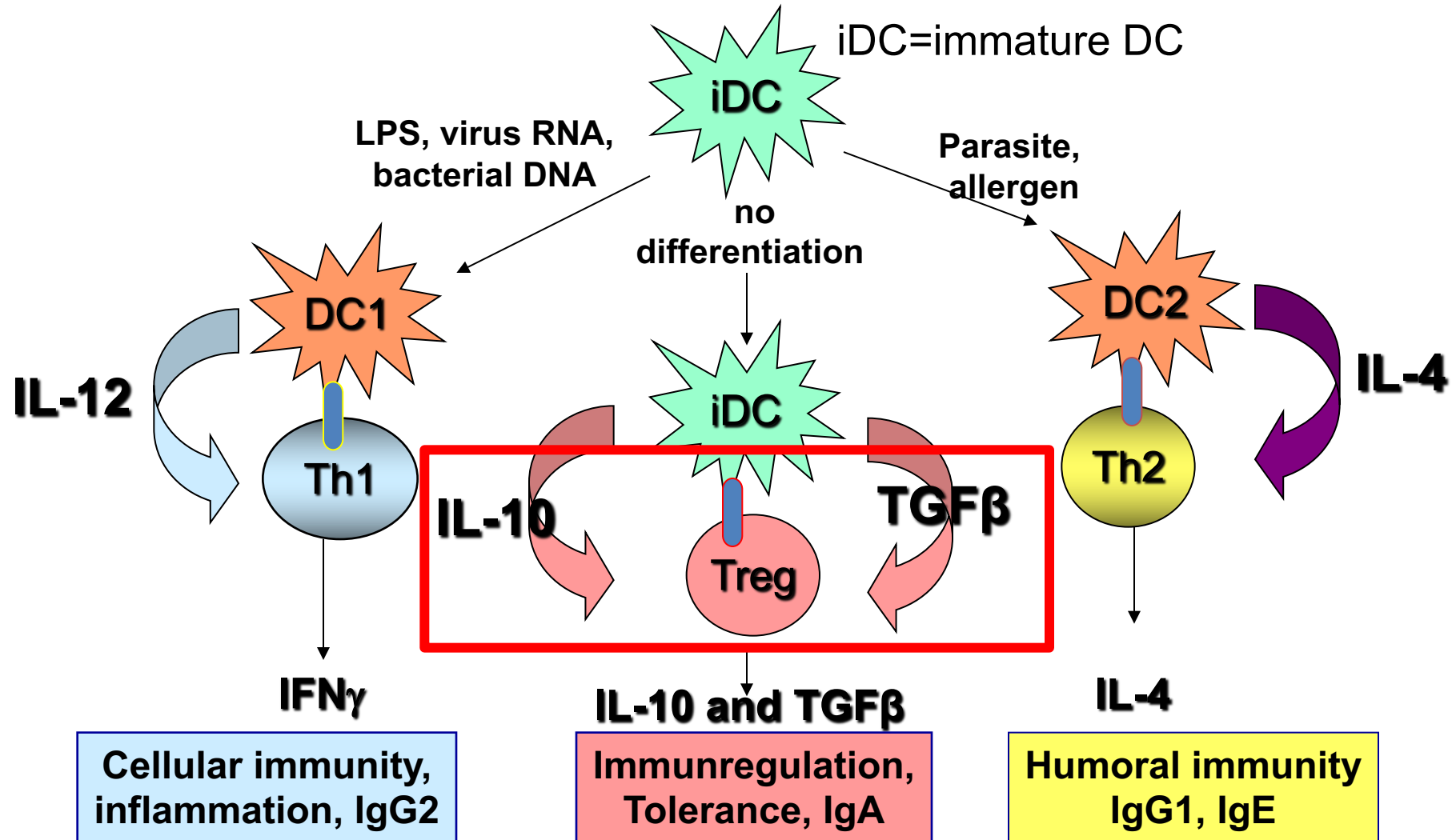
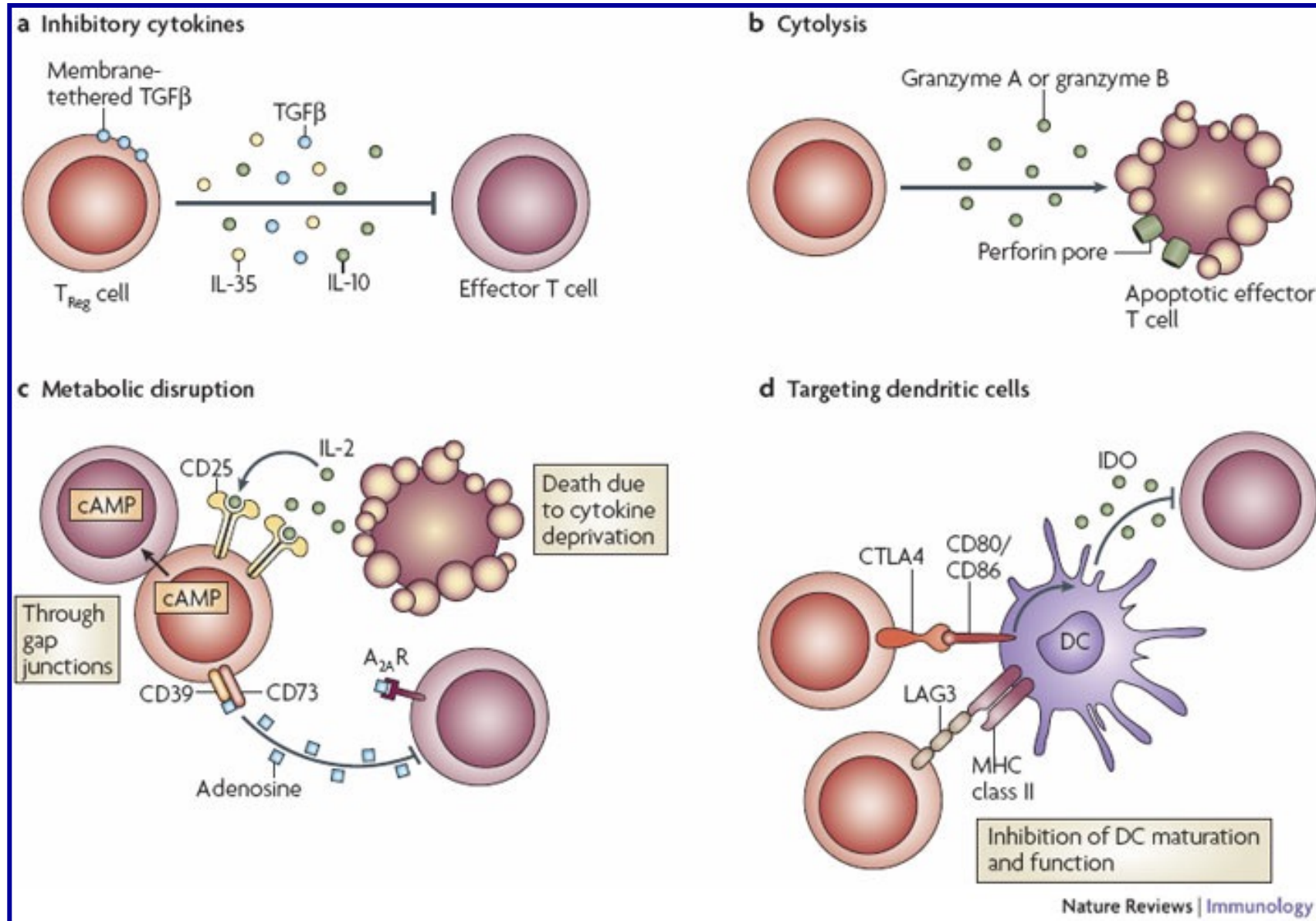


Fig 15-7

# 3. Induzierte Regulatorische T-Zellen



# 3. Regulatorische T-Zellen: Mechanismen



# 3. Regulatorische T-Zellen

Phänotyp: CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>

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

Ursprung: Thymus (natürlich) oder Peripherie (induziert)

Suppressionsmechanismen:

Zytokinsekretion: IL-10, TGFβ

*IL-10<sup>-/-</sup> Mäuse: Colitis*

Block der Co-Stimulation durch CTLA-4

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



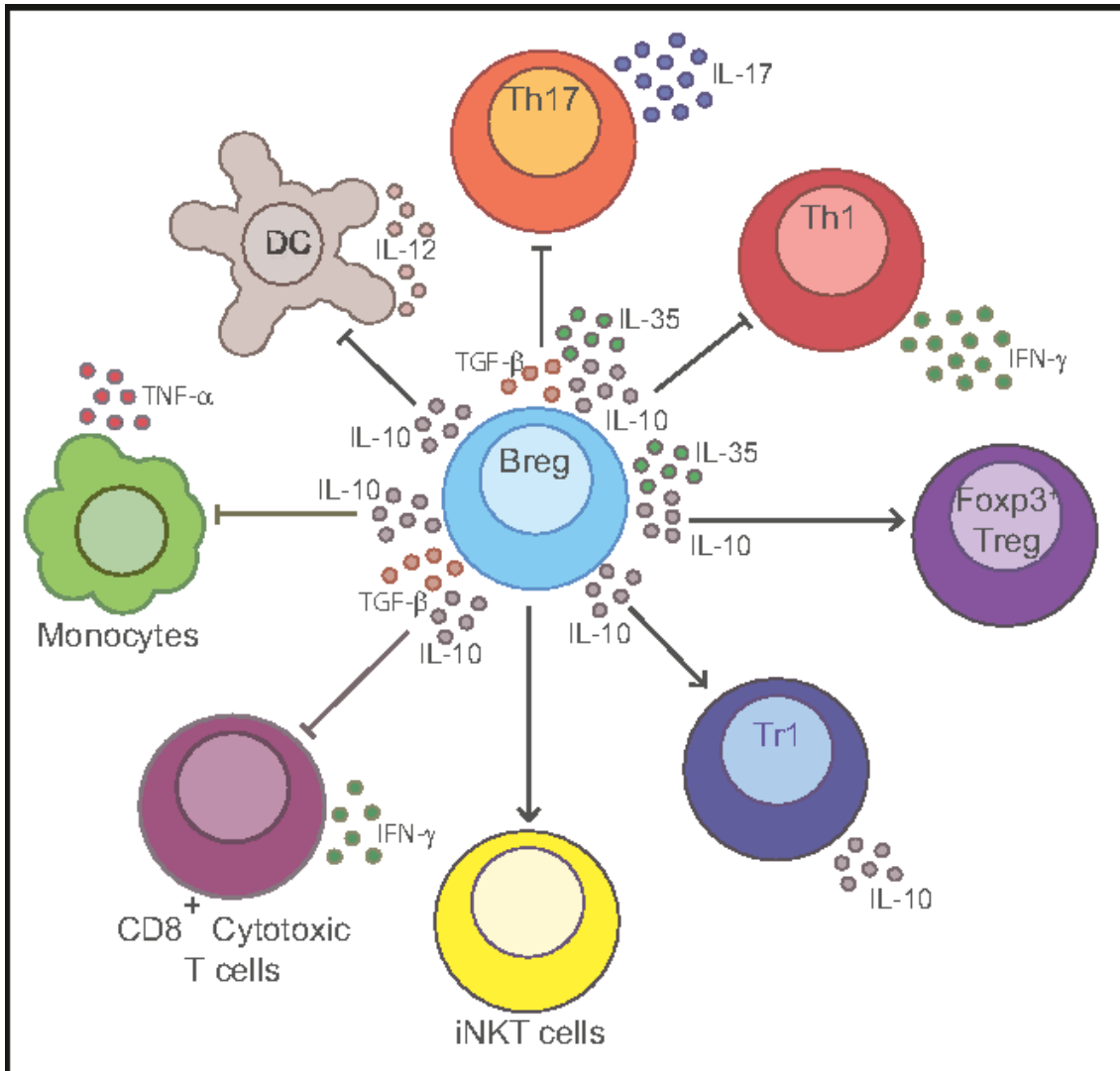
# 4. B-Zell Suppression

Regulatorische B-Zellen ( $B_{\text{reg}}$ )

Suppression durch Antikörperfeedback

Anti-Idiotyp Antikörper

# 4. Regulatorische B-Zellen



B<sub>reg</sub> Zellen produzieren **IL-10**, IL-35, und TGF-β

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

Fördern T<sub>reg</sub> Zellen

Noch kein definitives Phänotyp identifiziert

# 4. Suppression durch Antikörperfeedback

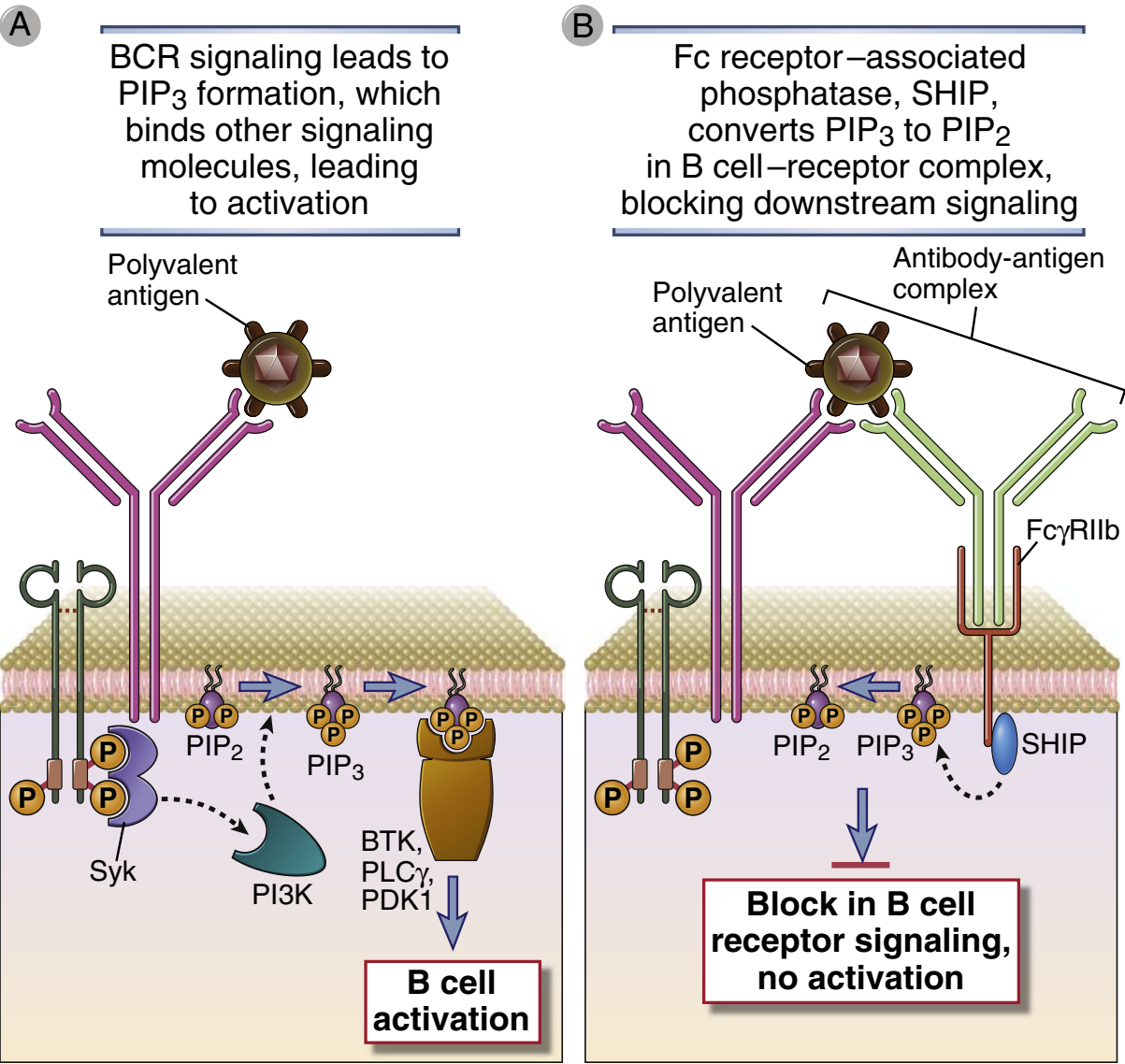


Fig 12-21

## 4. Suppression durch Antikörperfeedback

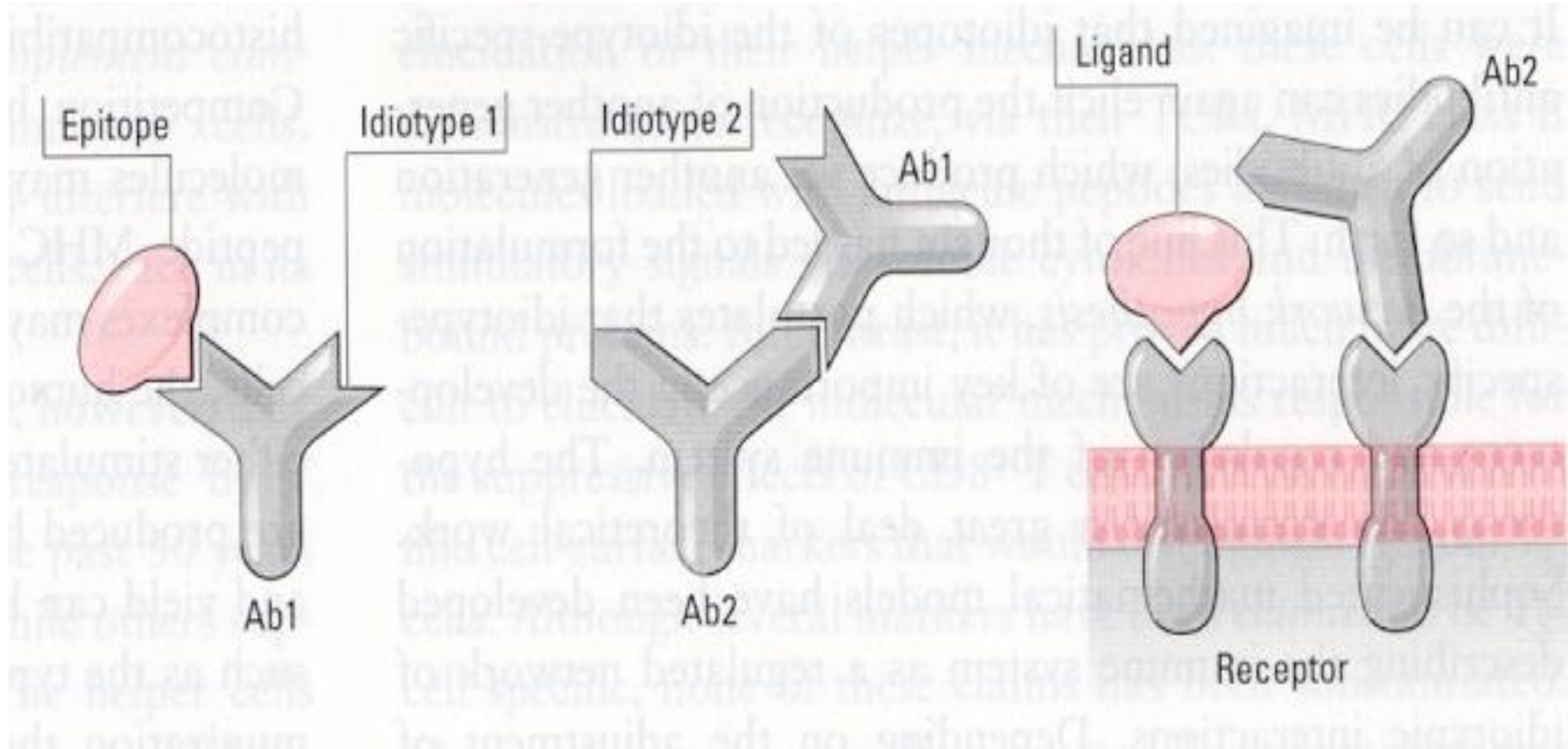
Der hohe Antikörperspiegel blockt weiter B-Zell Aktivierung

IgG + Antigen Immunkomplex inhibiert B-Zell function durch binding zu FcγRIIb

*(IgM + Antigen Immunkomplex fördert weitere B-Zell Aktivierung!)*

# 5. Anti-idiotyp Antikörper

Netzwerk Hypothese (Niels Jerne): Suppression durch Antikörper



# 5. Anti-idiotyp Antikörper

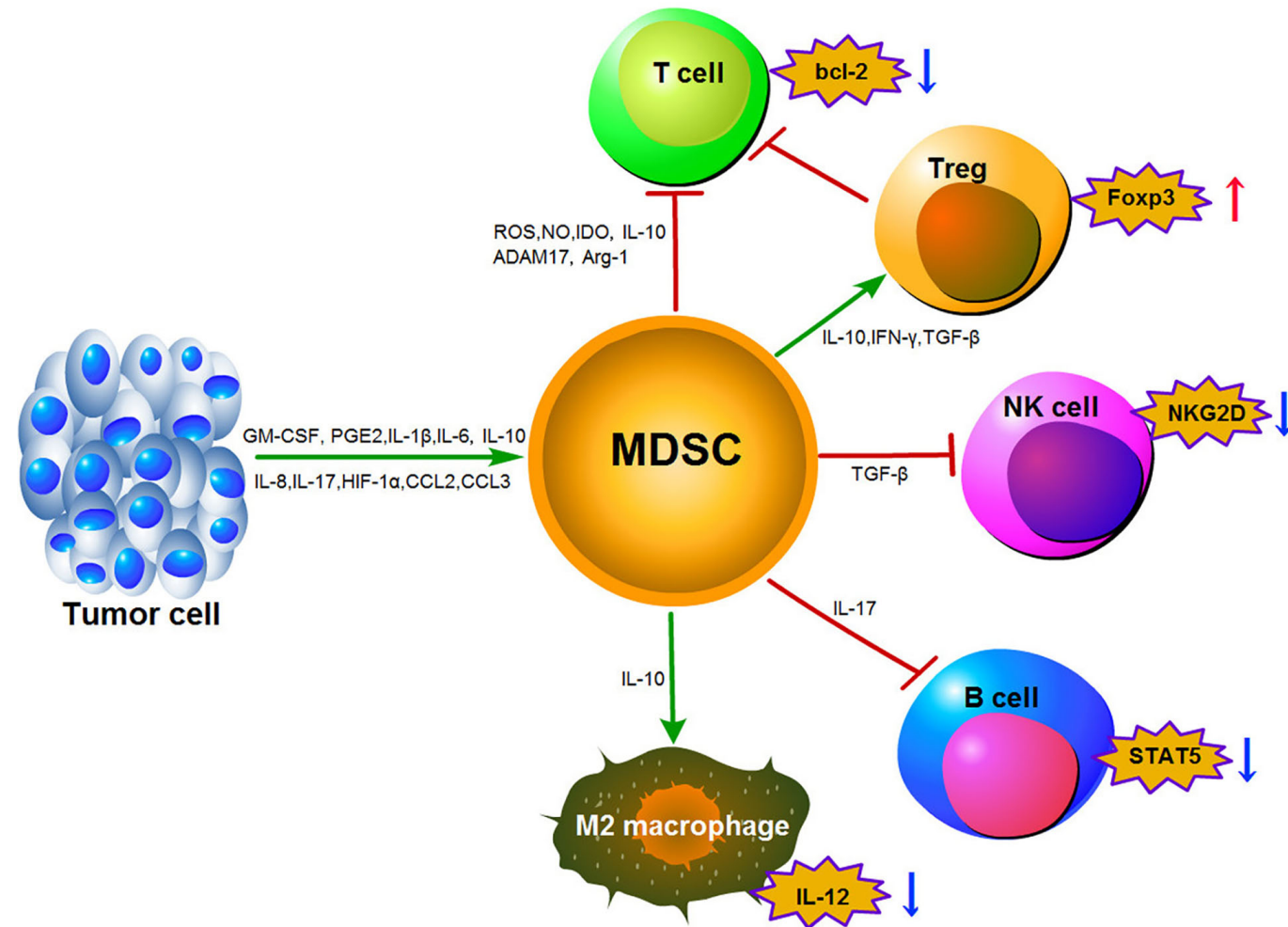
## **Funktion:**

Suppression von B- und T-Zellen

Bildung des funktionellen Gedächtnis

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

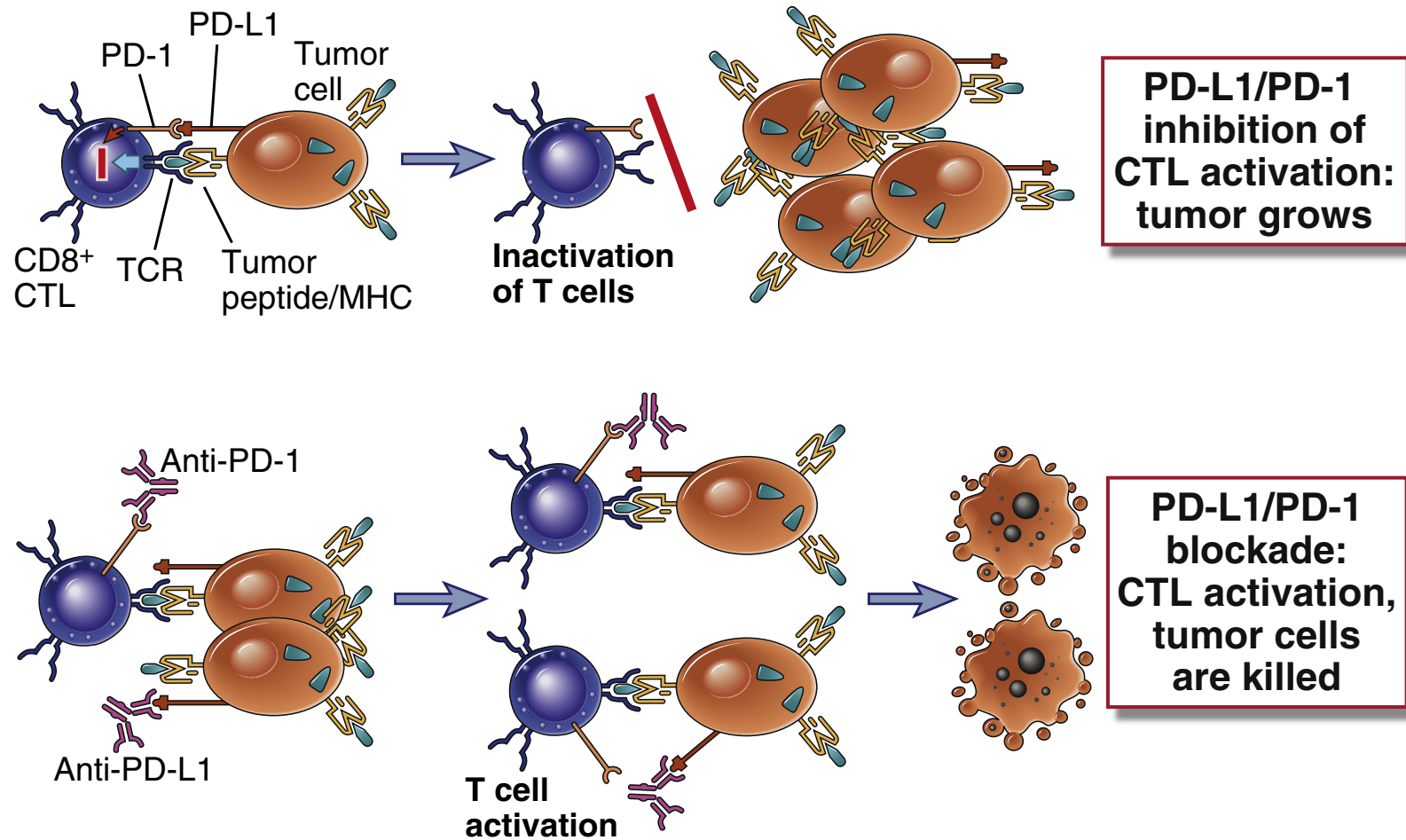
# +1a: Pathologische Suppression: Myeloid Derived Suppressor Cells



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

MDSCs unterdrücken die antitumorale Immunantwort und fördern das Tumorwachstum

# +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 Tumorummuntherapie (Nobelpreis für Physiologie oder Medizin, 2018, James P Allison und Tasuku Honjo)



# Grundlagen der Immunologie

## 22. Regionale Immunität

*MALT, SALT*

Zoltan Kellermayer

## Regionales Immunsystem

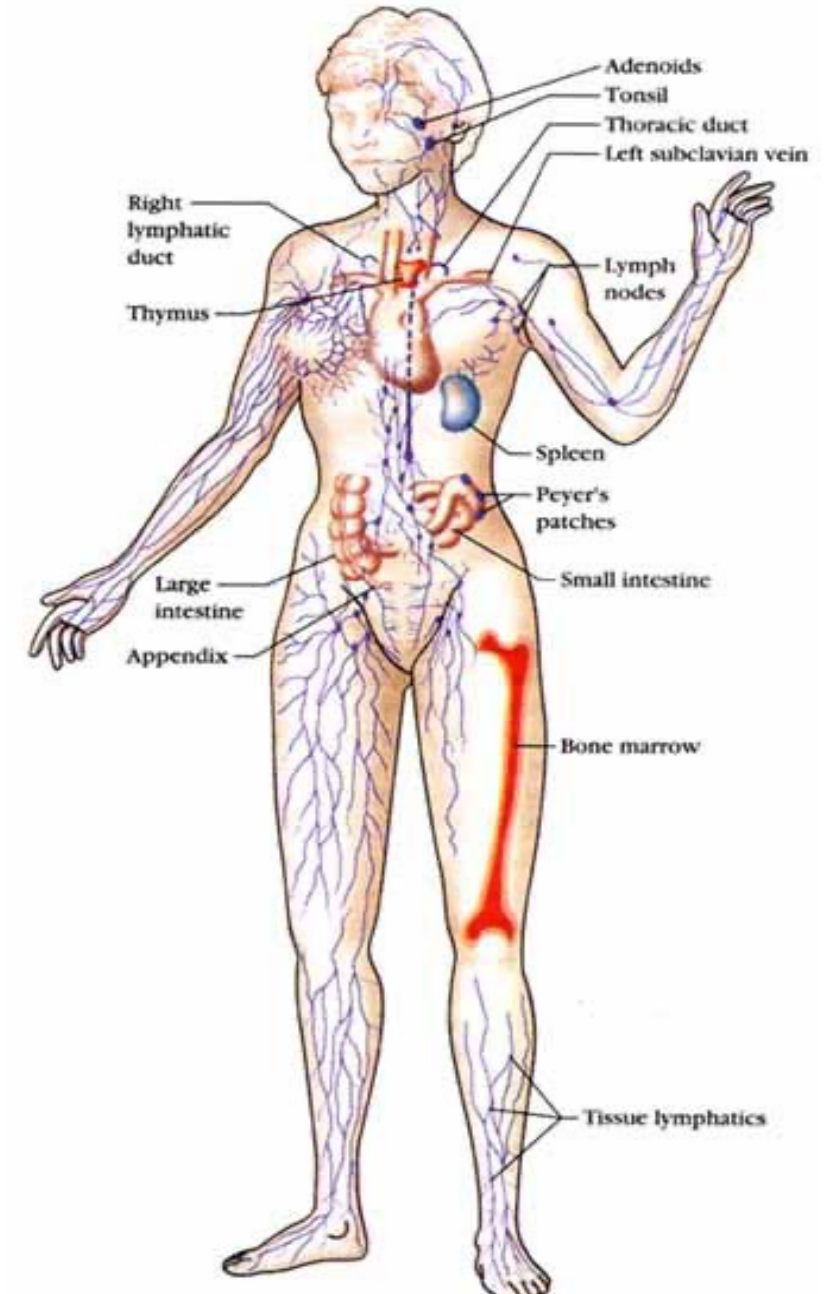
Die Ansammlung von *Immunzellen* und *Molekülen* mit speziellen Funktionen an einer bestimmten anatomischen Stelle

Gastrointestinal tract

*MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

Cutaneous immune system

*SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue*



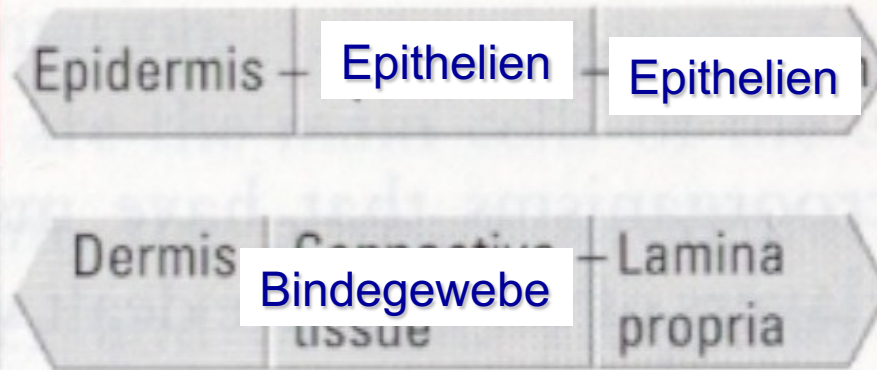
# Zwei Typen der Körperoberfläche

**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 m<sup>2</sup>

~5x10<sup>10</sup> Lymphozyten (Blut: 10<sup>10</sup>)

Reisige Menge an Mikroben: 10<sup>14</sup>

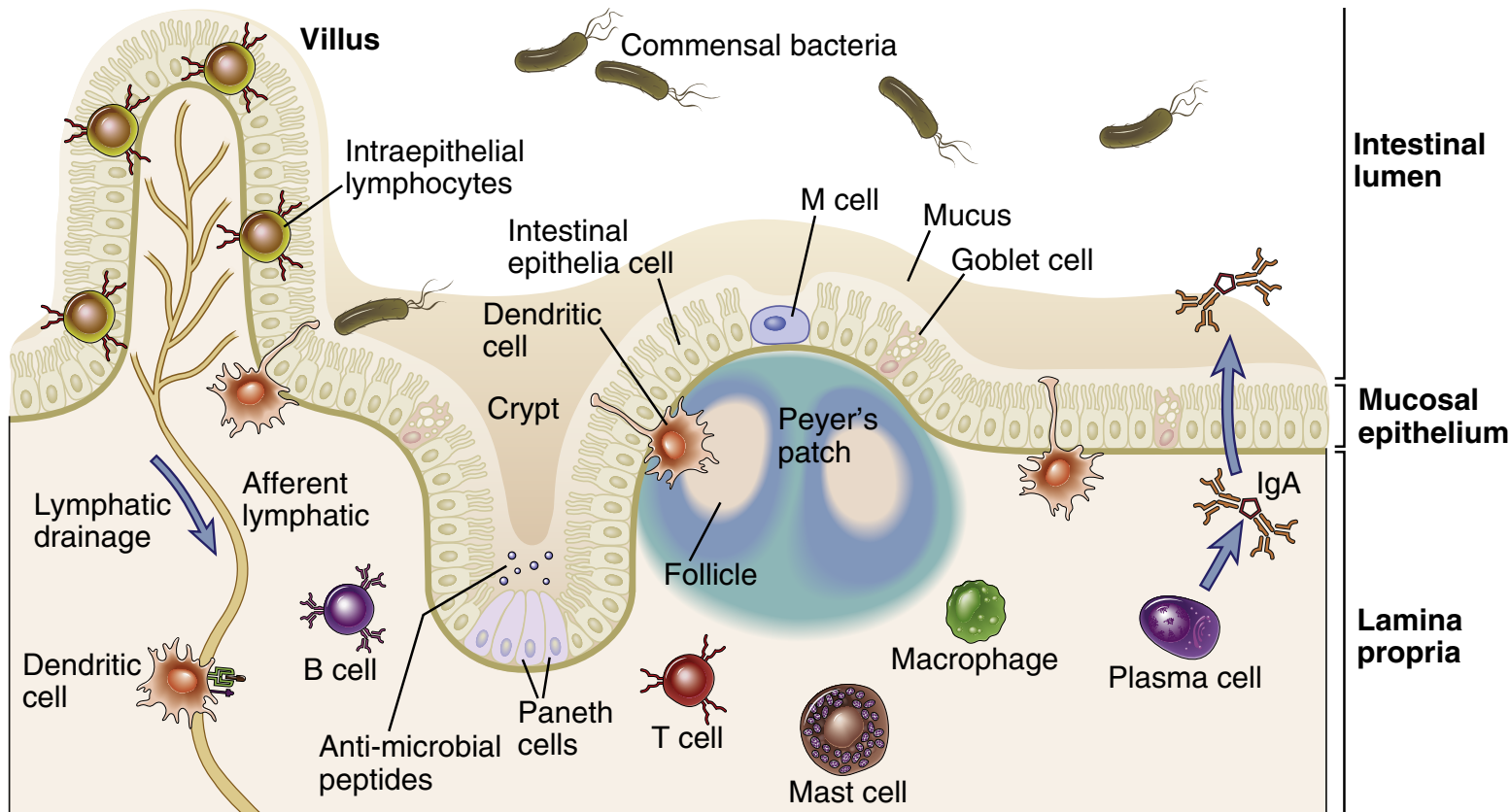
Riesige Menge von harmlosen (und wichtigen!) Fremdmaterialien: Nahrung und Mikroben

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

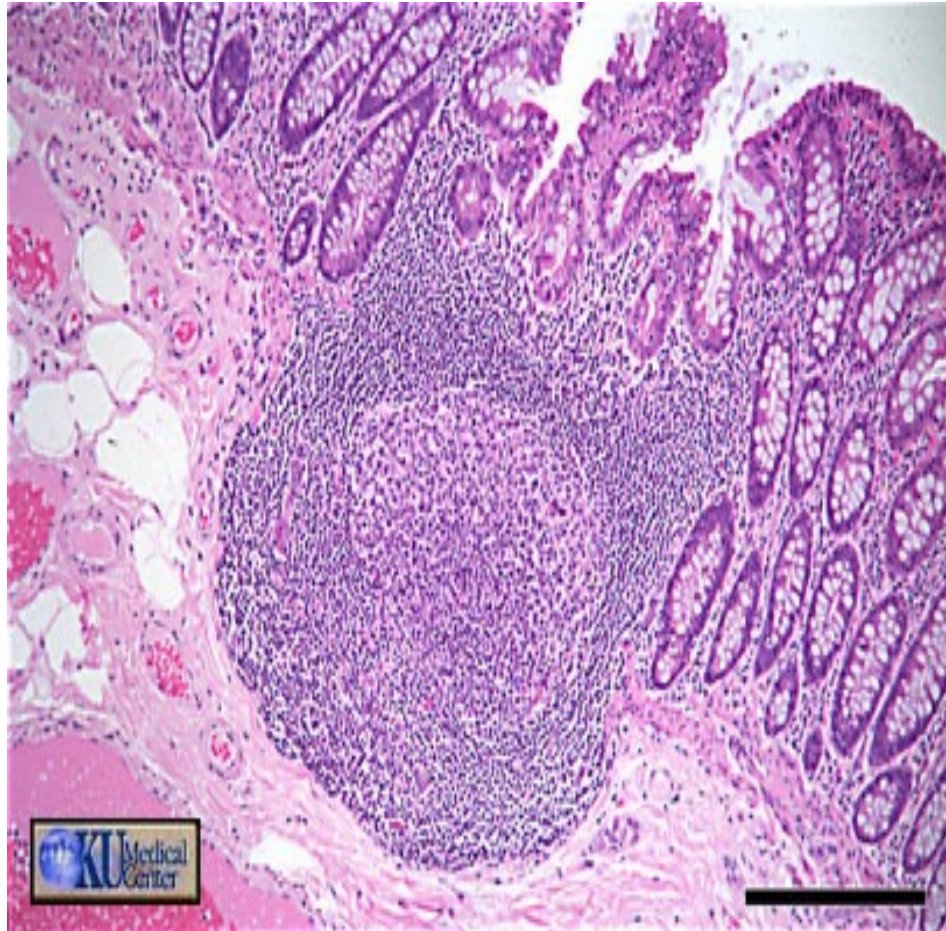
## **Diffuses MALT (D-MALT)**

*"Effektor Gewebe"*

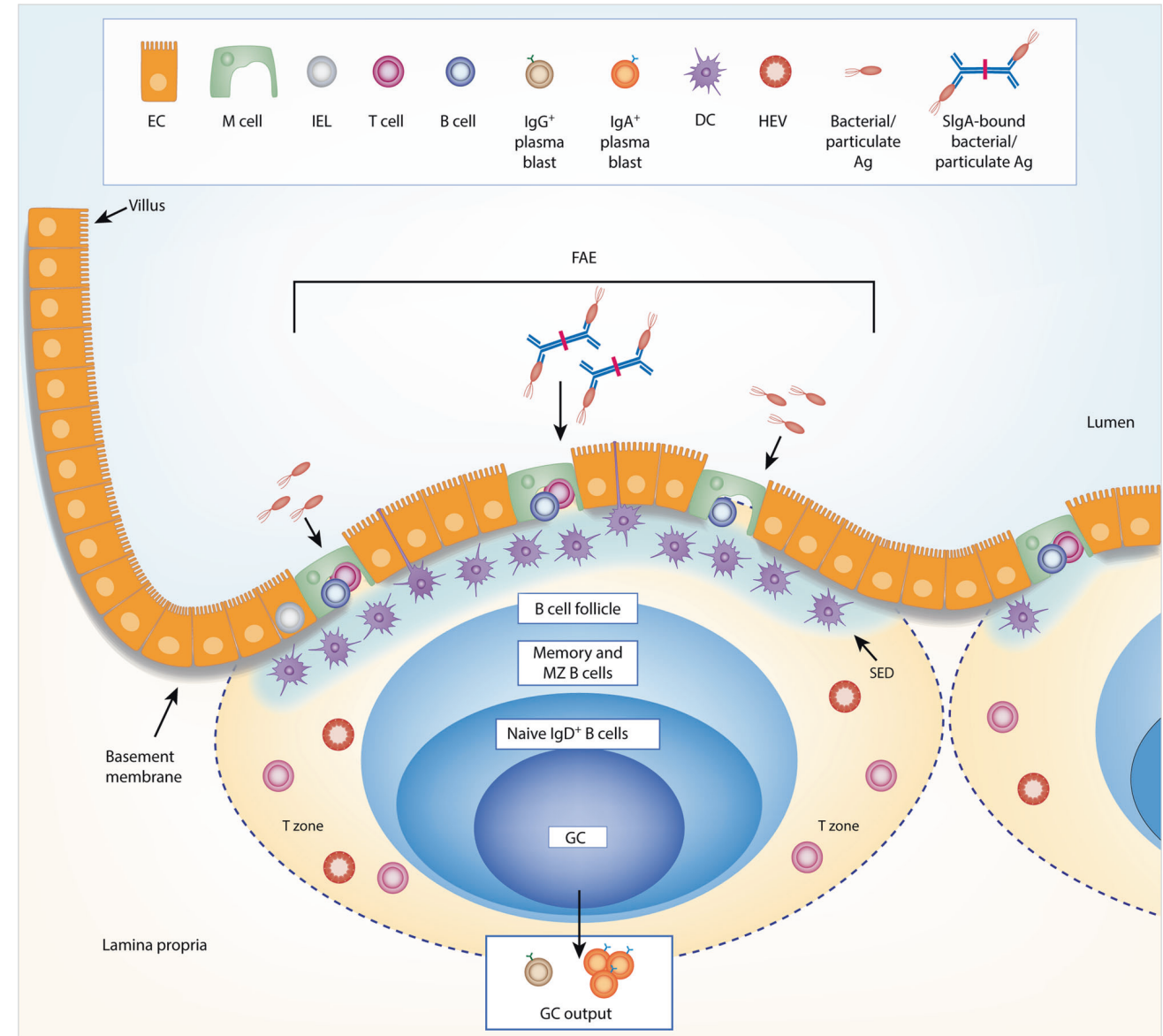
Gedächtnislymphozyten, Plasmazellen



# Programmiertes Lymphgewebe: Peyersche Plaques

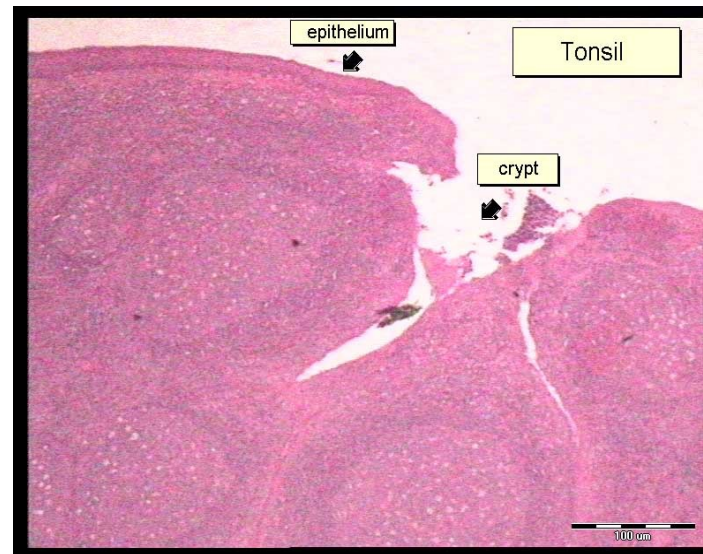
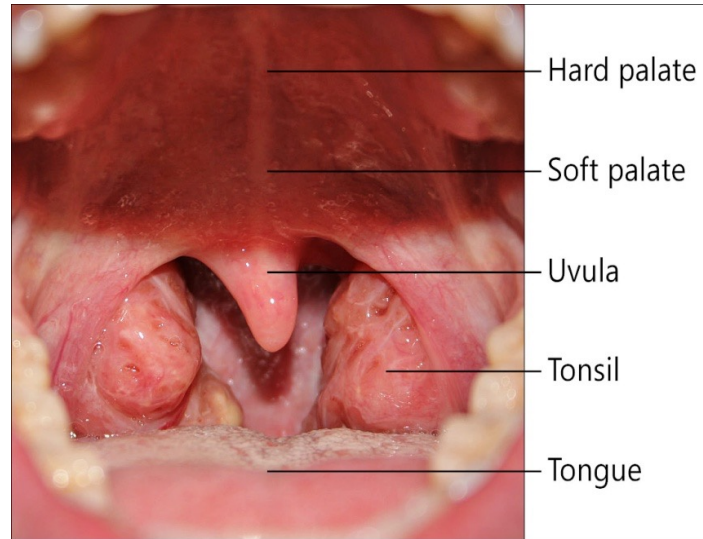


SED: Subepithelial dome  
FAE: Follicle associated epithelium





# Programmiertes Lymphgewebe: Mandeln

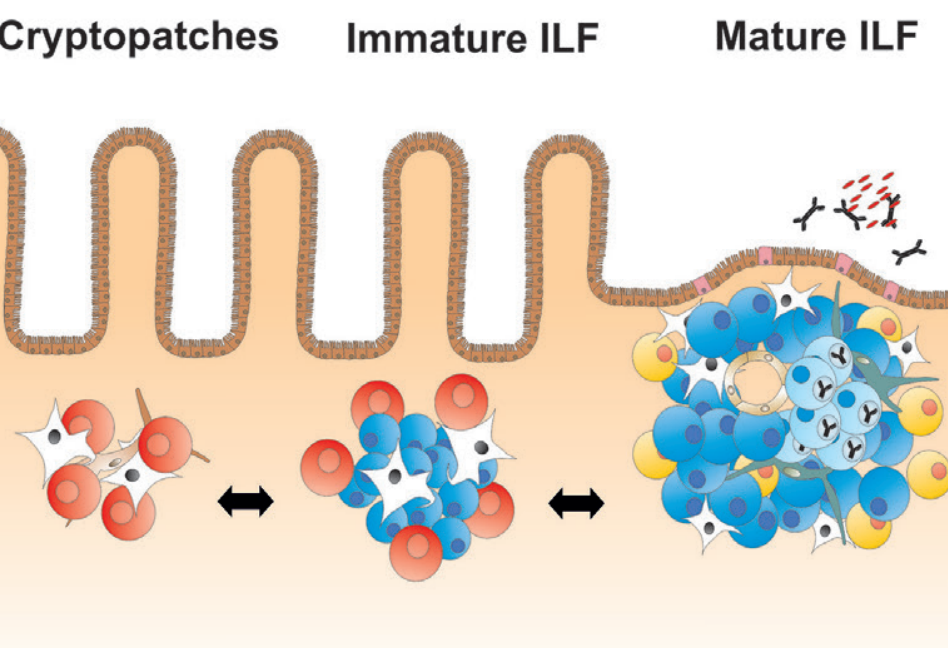


Normal tonsil

Inflamed tonsil



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

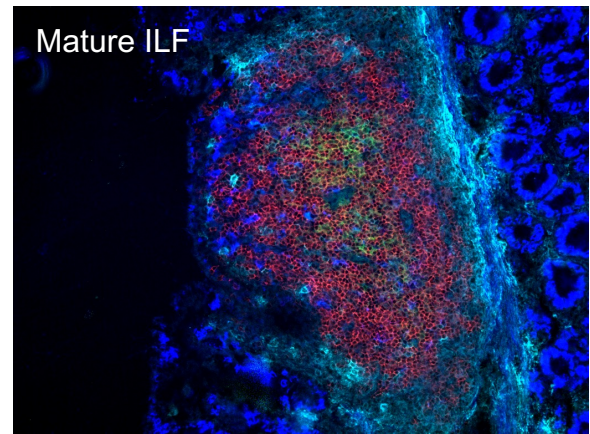
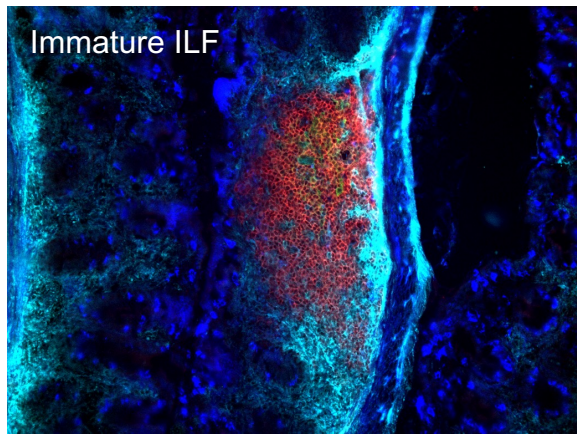
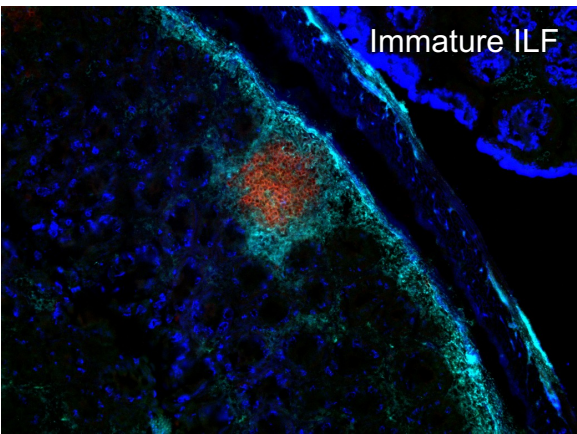
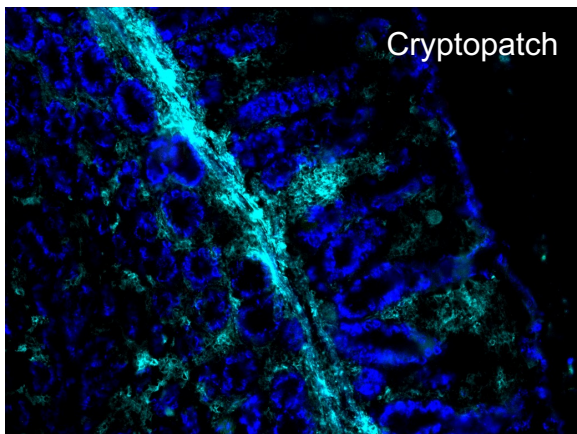


Epithelial cells	LTo cells	Follicular Dendritic cells	Dendritic cells	B-Lymphocytes	Dimeric IgA
M cells	LTi cells	HEV	T-Lymphocytes	IgA plasma cells	Bacteria

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)

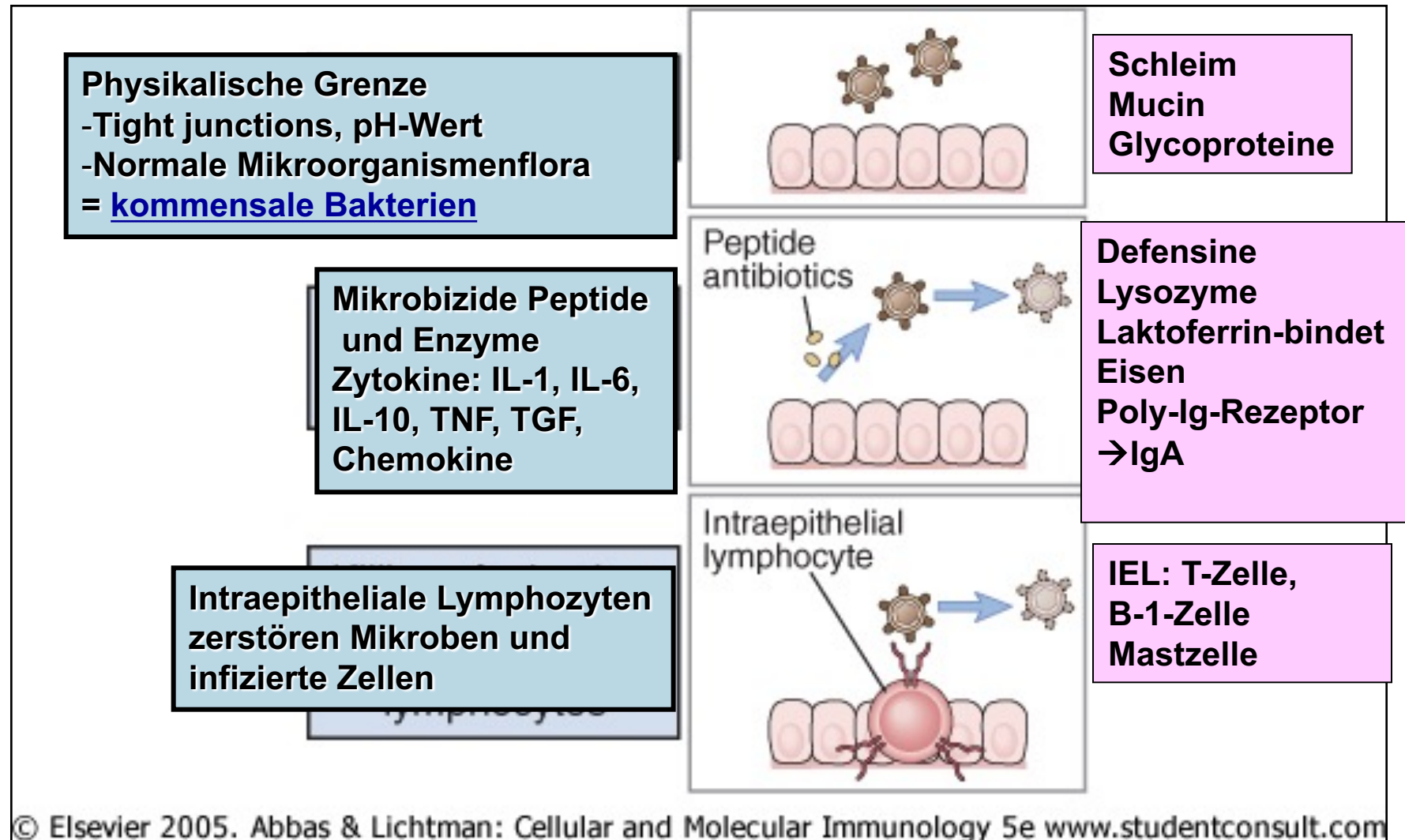
M-Zellen: Antigenen transportieren

...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

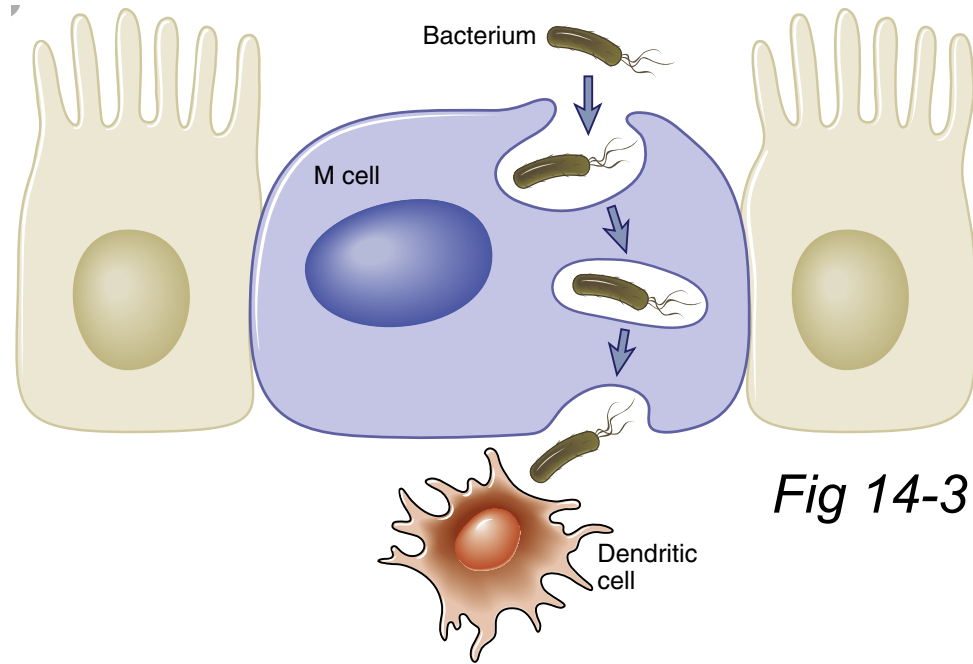
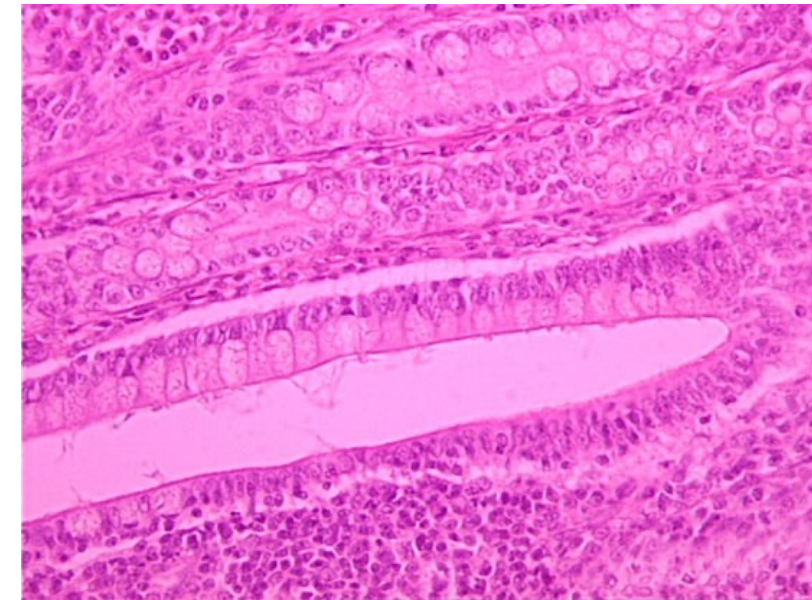
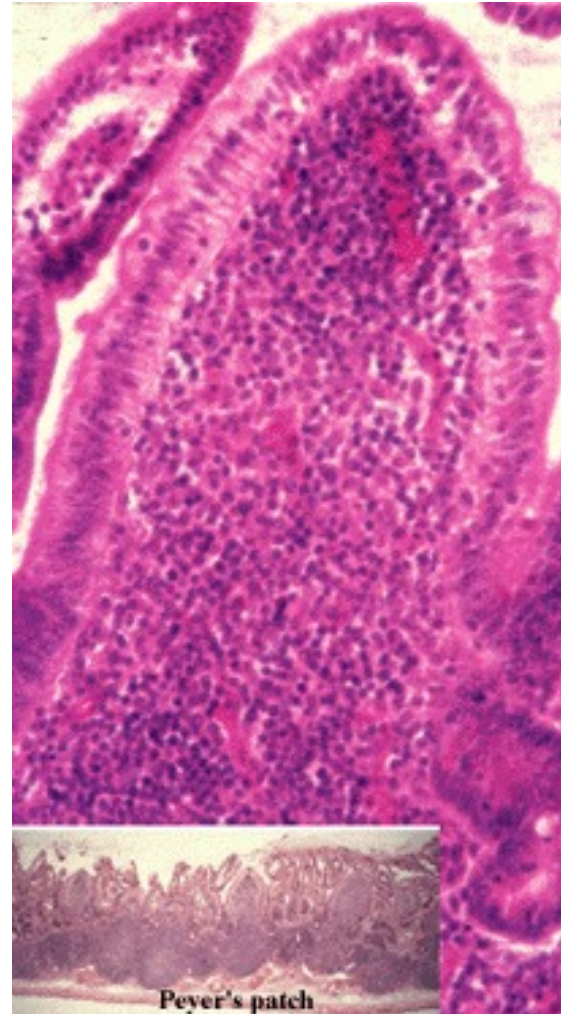


Fig 14-3

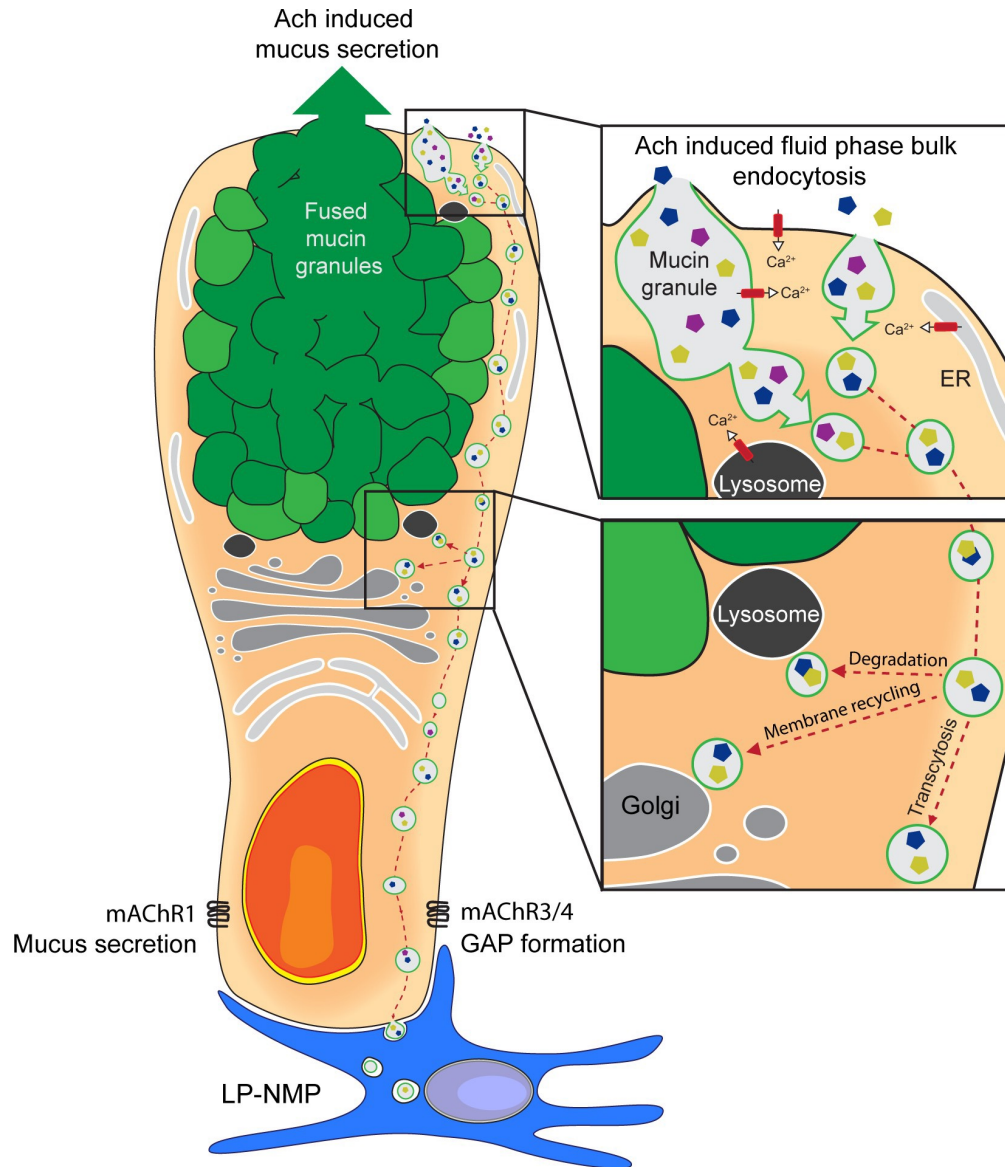
Abbas, Lichtmann and Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 8<sup>th</sup> edition.  
Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc

*(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 $\beta$ )

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

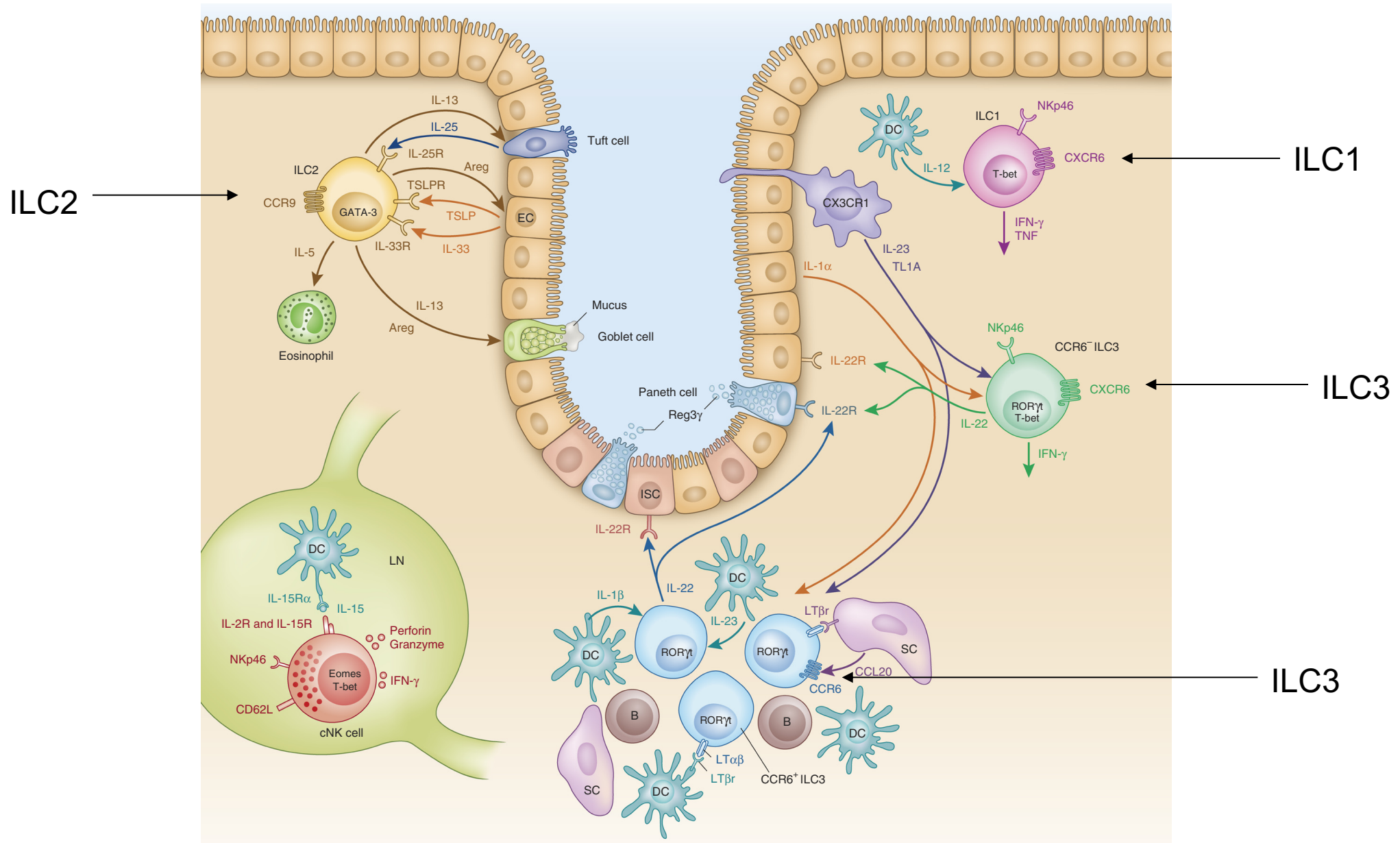
ILC1: NKs + non-cytotoxic ILC1s

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

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



# Innate lymphoid cells (ILCs)



# Charakteristika der durch MALT generierten humoralen Immunantwort

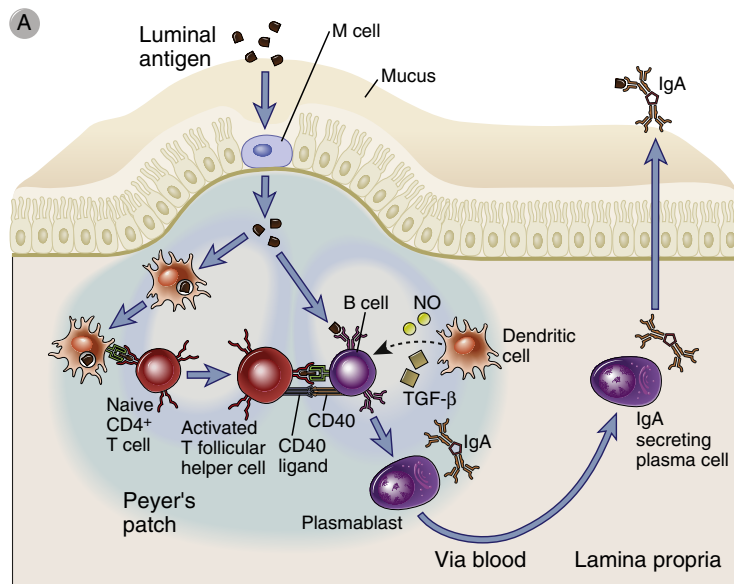
## IgA

~2g IgA sezerniert täglich

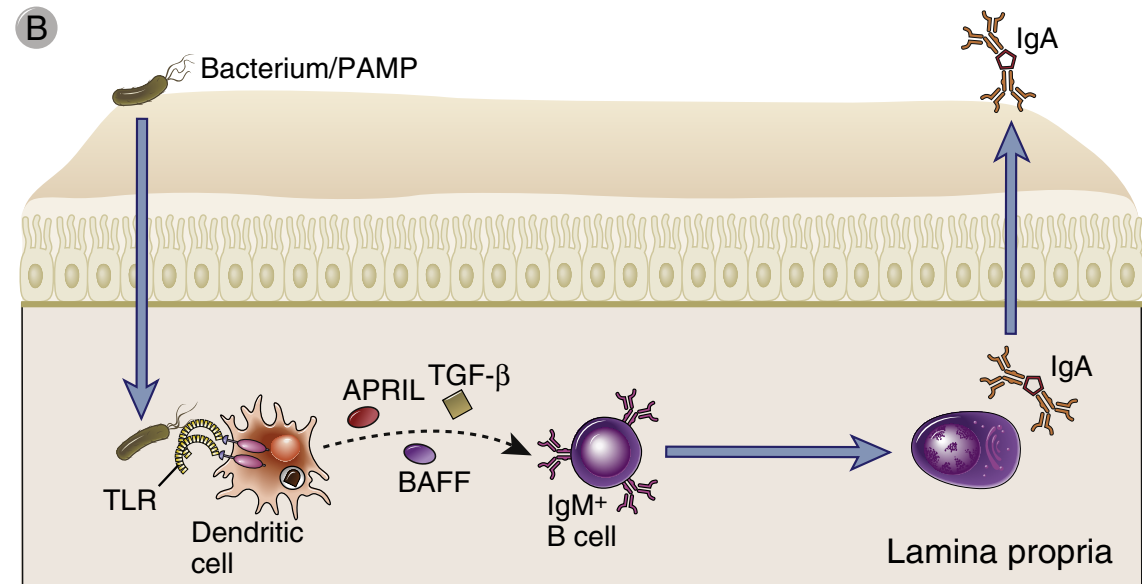
TGF $\beta$  (produziert von Epithelzellen, DCs, Tregs) induziert IgA Isotypwechsel

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

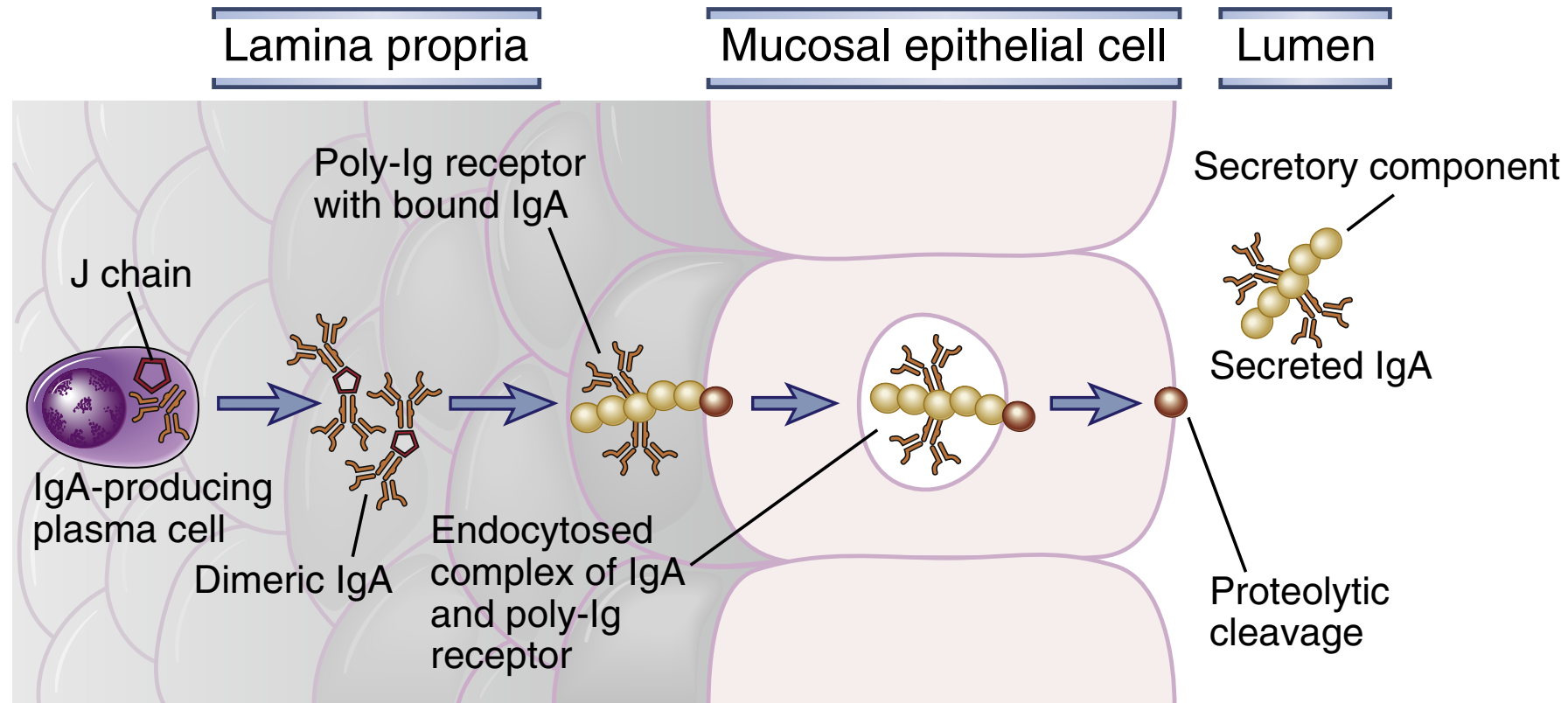
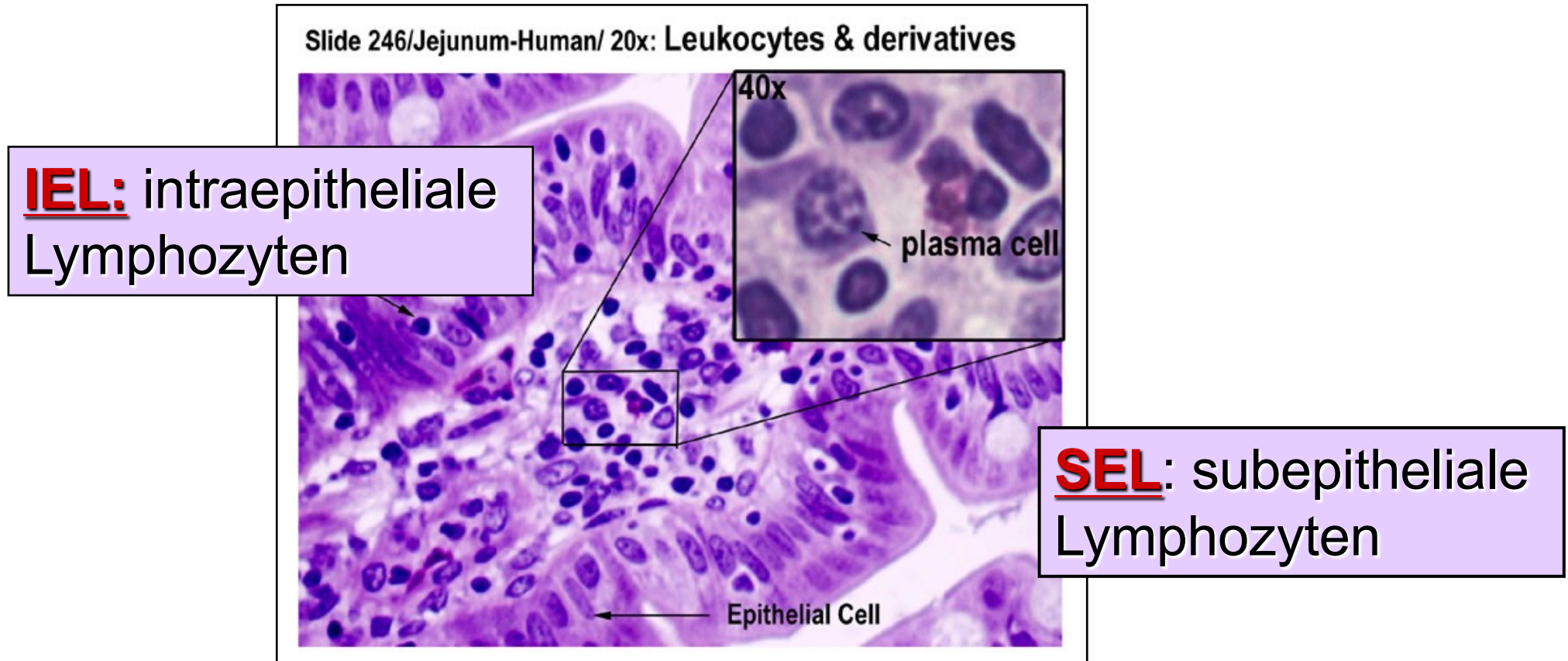


Fig 14-8

# 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

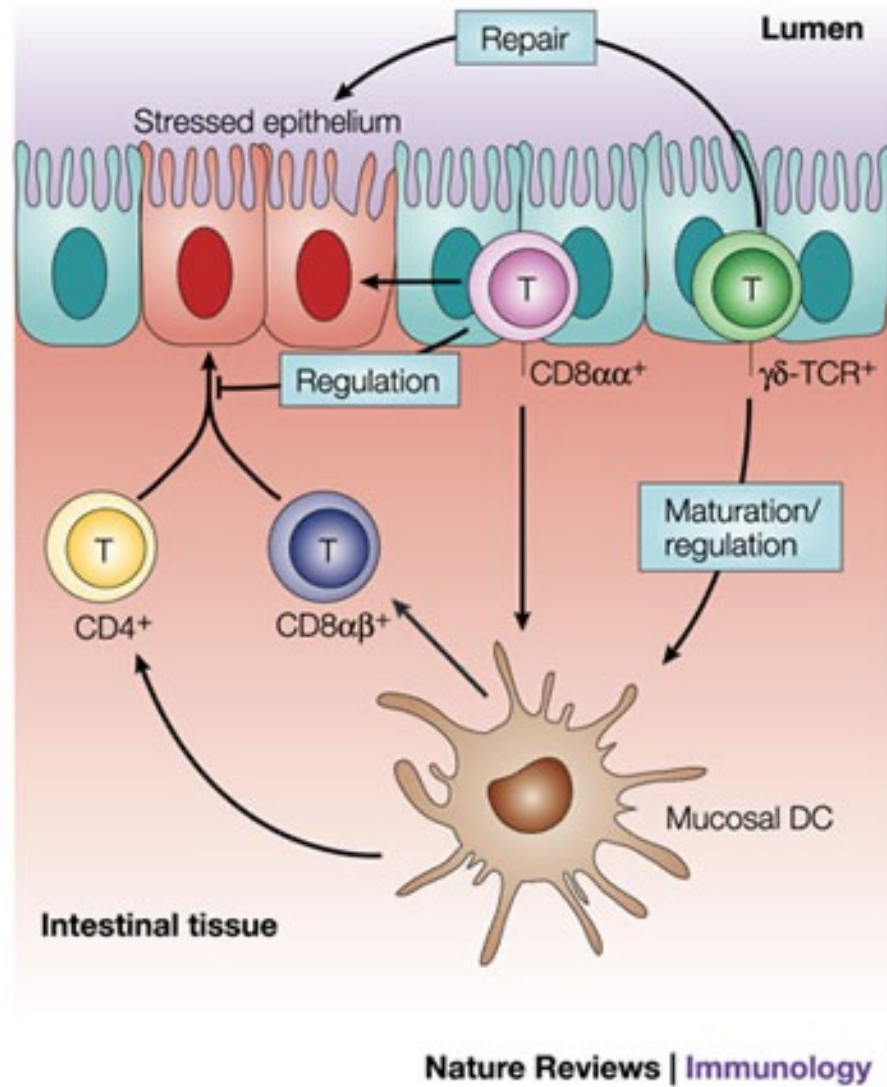
# Intestinale Lymphozyten



**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<sup>+</sup> 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

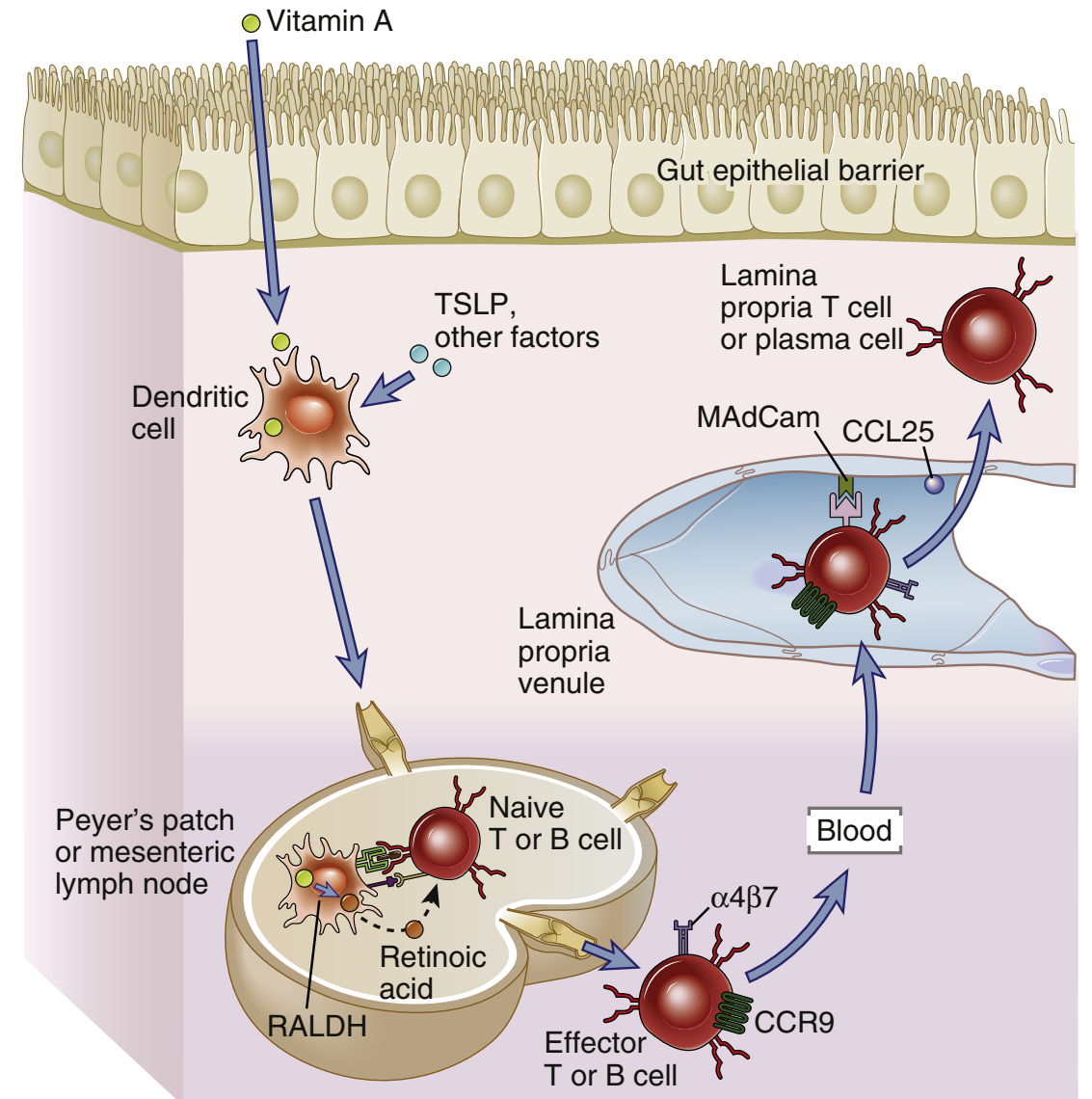


Fig 14-5

# Effektor- Lymphozyten wandern zum MALT

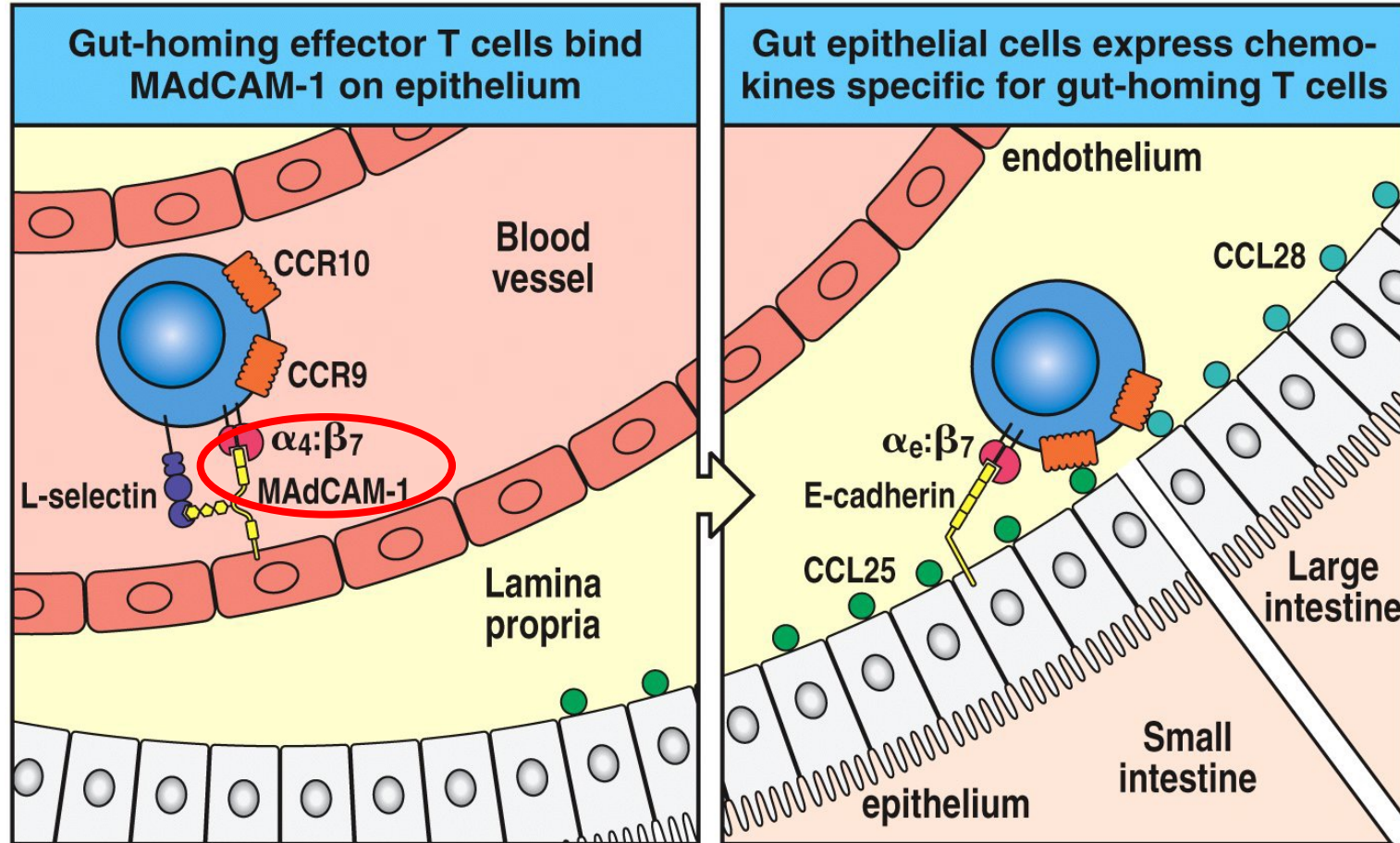
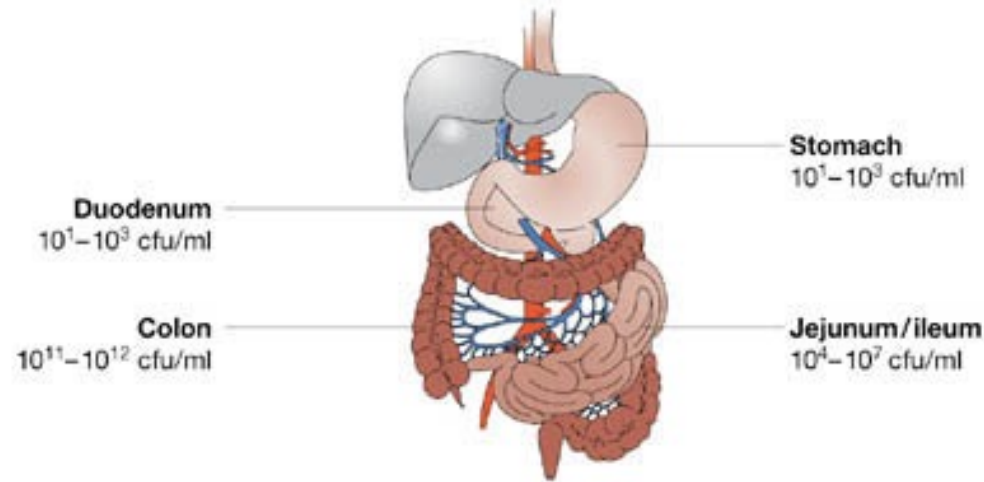


Figure 10-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



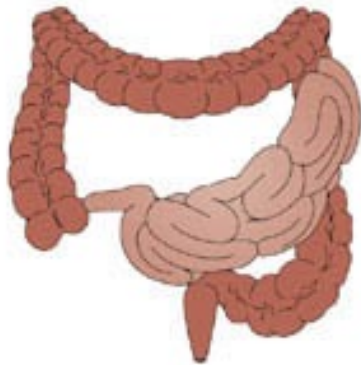
# Normale Mikroorganismenflora = kommensale Bakterien

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"> <li>Pathogen displacement</li> <li>Nutrient competition</li> <li>Receptor competition</li> <li>Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Barrier fortification</li> <li>Induction of IgA</li> <li>Apical tightening of tight junctions</li> <li>Immune system development</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control IEC differentiation and proliferation</li> <li>Metabolize dietary carcinogens</li> <li>Synthesize vitamins e.g., biotin, folate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus</li> <li>Ion absorption</li> <li>Salvage of energy</li> </ul>
<p>Commensal bacteria</p>	<p>IgA</p>	<p>Short-chain fatty acids</p> <p>Mg<sup>2+</sup> Ca<sup>2+</sup> Fe<sup>2+</sup></p> <p>Vitamin K Biotin Folate</p>	

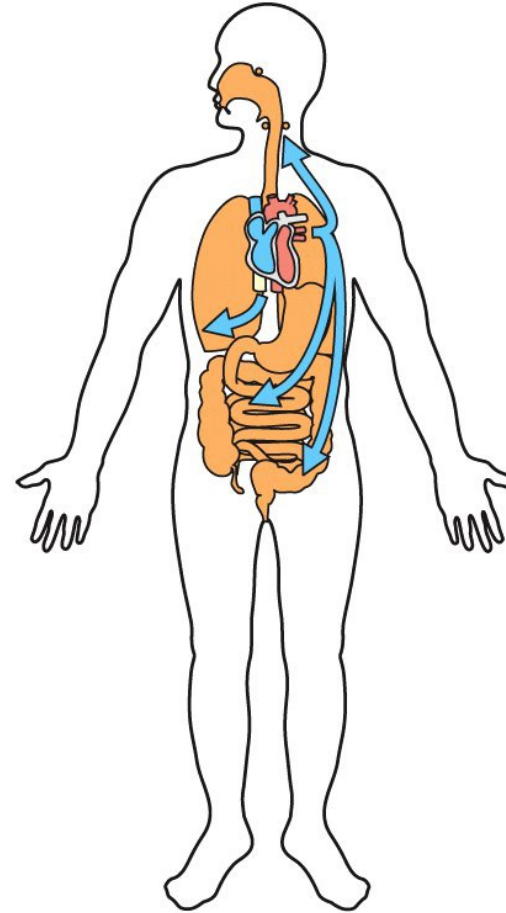
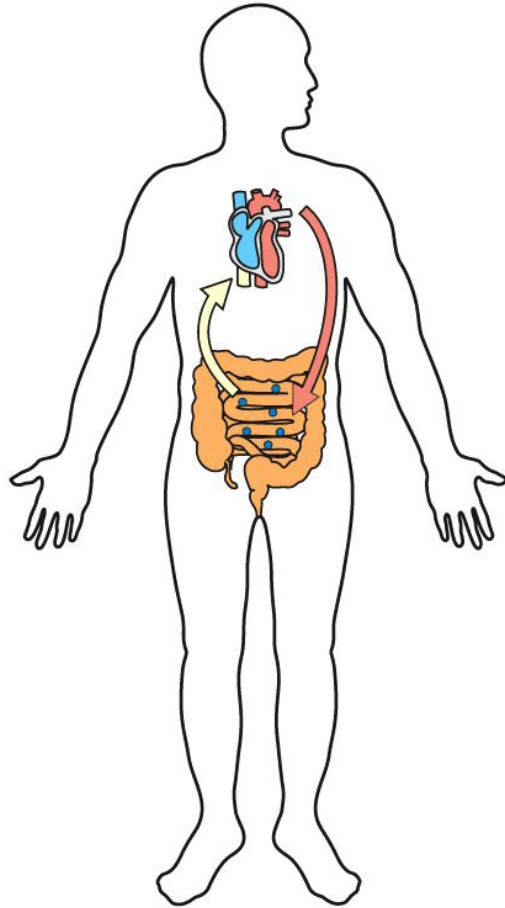
## Afferente Immunreaktion ist lokal

## Effektor Immunantwort ist systemisch

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

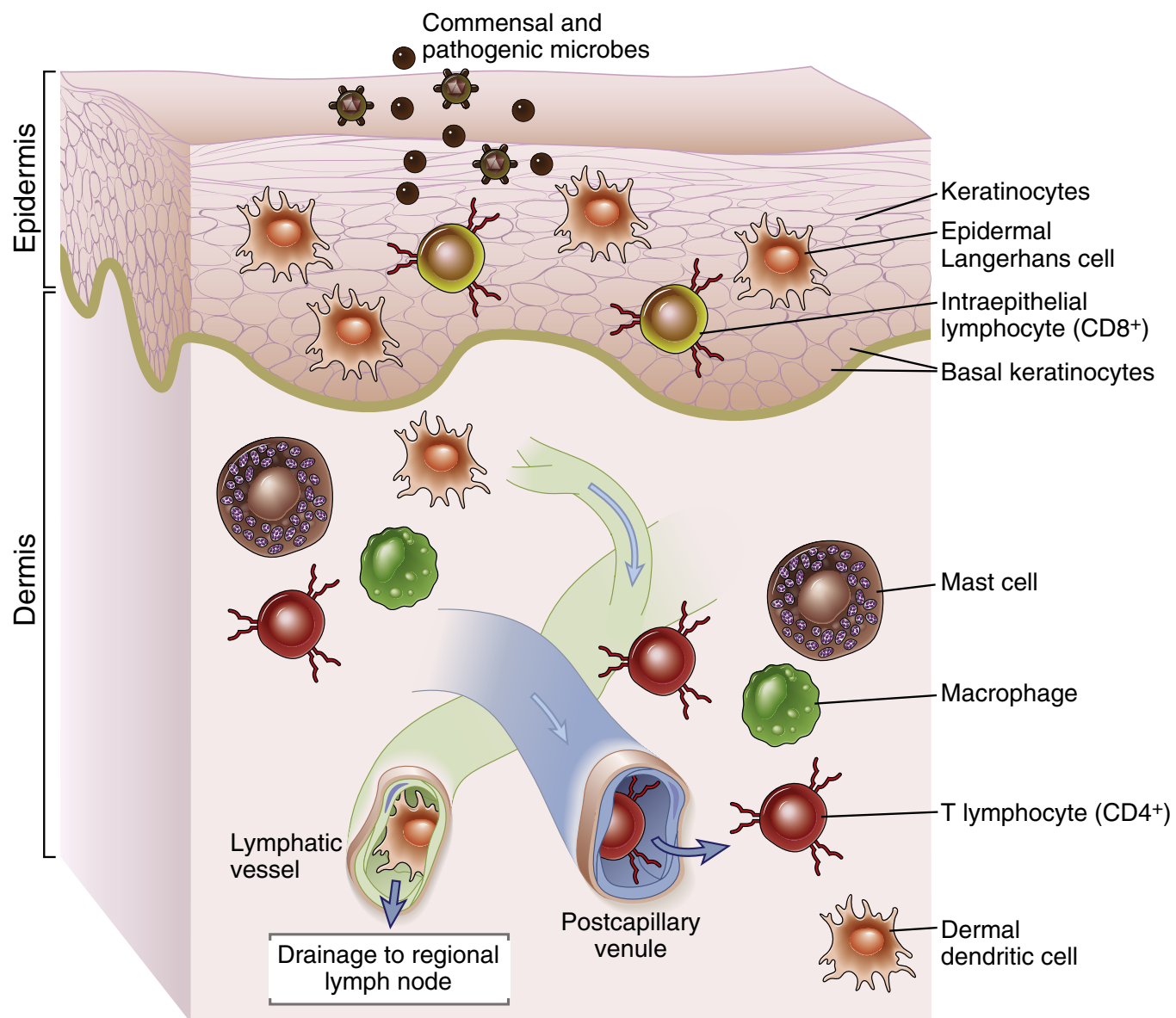
Naive lymphocytes enter mucosal tissue from blood

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



Antigenes from infectious agents taken into submucosal lymphoid tissues

# Kutanes Immunsystem



2m<sup>2</sup>  
~2x10<sup>10</sup> Lymphozyten  
Physische Barriere

Sonnenbrand  
Mikroben  
Traumata

Fig 14-9

# Cells of the cutaneous immune system

## **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

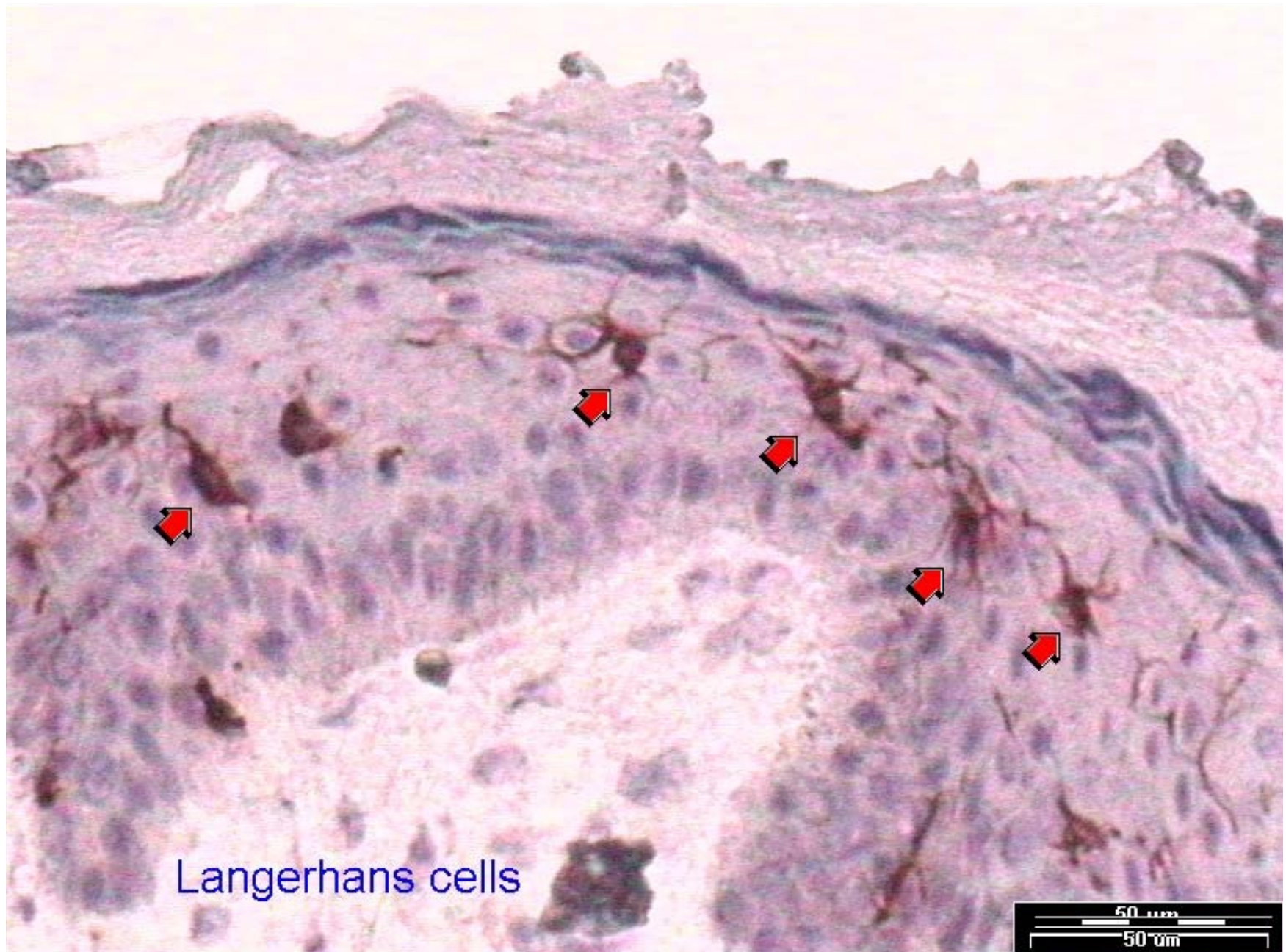
Present antigens to T cells, imprint skin-homing properties

## **T-Zellen**

Intraepidermal: mainly CD8<sup>+</sup> or  $\gamma\delta$  T cells

Dermal: CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>17, T<sub>reg</sub>), mostly memory T cells





# Homing zur Haut

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

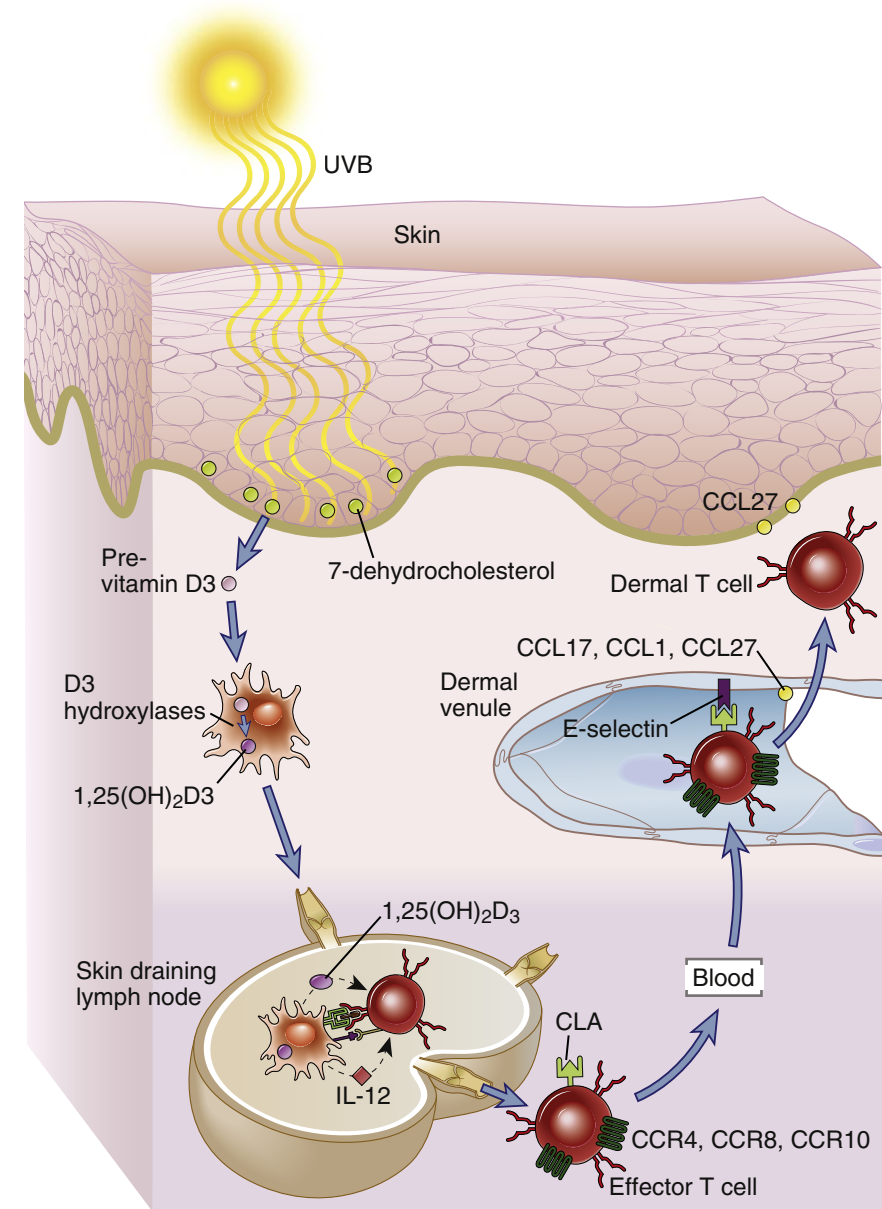


Fig 14-9



# Dichotomy of the immune systems

