

# Grundlagen der Immunologie

*17.-18. Vorlesung*

Effektormechanismen der zellvermittelten Immunität (CMI):

1. Zytotoxizität
2. Th1-zellvermittelte Makrophagenaktivierung → Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (DTH)

# Hauptaufgaben des Immunsystems

Erhalt der Integrität des Organismus

Schutz vor **externen Pathogenen**  
(z.B. Viren, Bakterien, Parasiten)

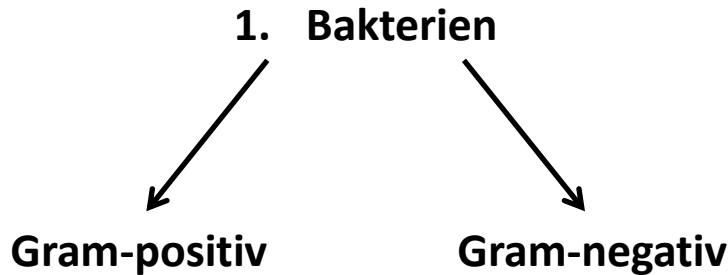
Elimination **pathologisch veränderter Zellen** (z.B. viral infizierte Zellen, kanzeröse Zellen)

Veränderte oder fremde Strukturen müssen **erkannt** und von den organismuseigenen gesunden Zellen **auseinandergehalten** werden.

**Immunantwort** (entweder eine aggressive Antwort oder immunologische Toleranz)

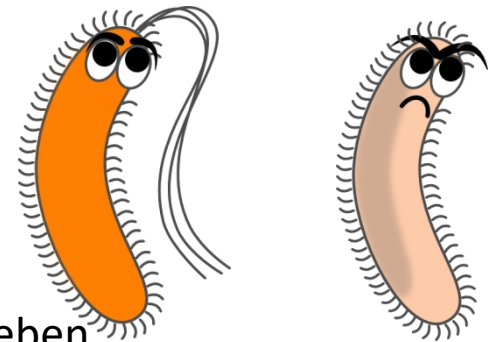
**ACHTUNG!** Die **Namen einiger Pathogene** werden auf den nächsten Folien gezeigt. Sie **müssen diese nicht** für die Immunologieprüfung **lernen**. Konzentrieren sie sich auf die Mechanismen die präsentiert werden.

# Was bedroht uns? I.



Die **Gram Färbung** wird genutzt um Bakterien aufgrund der **chemischen Eigenschaften der Zellwand** auseinander zu halten.

**Nicht alle Bakterien verursachen Krankheiten** in gesunden Individuen mit einem funktionierenden Immunsystem, aber fast alle Bakterien können bei immunsupprimierten Patienten pathogen sein.



Z.B.:

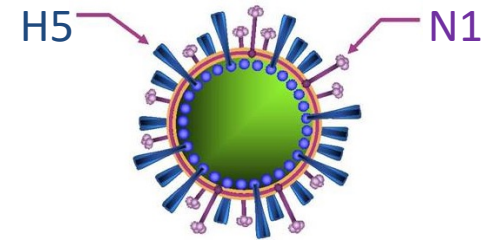
*Staphylococcus aureus,*      *Escherichia coli,*  
*Streptococcus pneumoniae*      *Salmonella enterica*

**Humanes Mikrobiom Projekt:** Ca. 10.000 Bakterienspezies leben im menschlichen Körper.<sup>[1.]</sup> (etwa  **$10^{14}$  Bakterien**, während der Körper aus  **$3,7 \times 10^{13}$  Zellen** besteht.<sup>[2.]</sup>)

# Was bedroht uns? II.

2. **Viren** (Bestandteile: Einzel- oder Doppelsträngige Nukleinsäurekette, Äußere Protein Hülle die man Capsid nennt)

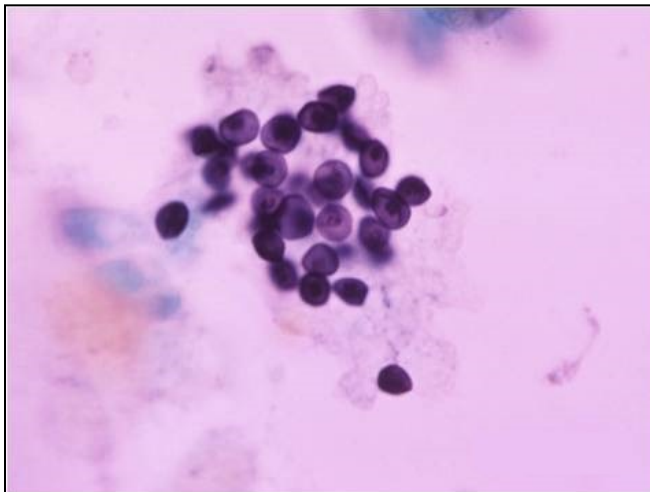
- **DNA Viren** (z.B. Herpes Viren, HPV)
- **RNA Viren** (e.g. Influenza Viren)



H5N1 Influenza Virus

3. **Fungi**

- Etwa 1,5 Millionen Fungusspezies leben auf der Erde, davon sind ca. 300 für Menschen pathogen.
- Schwere Pilzinfektionen finden sich hauptsächlich nur in **immundefizienten Patienten**.<sup>[3.]</sup>



*Pneumocystis jirovecii* Zellen im Sputum eines Patienten mit AIDS.<sup>[4.]</sup>

# Was bedroht uns? III.

## 4. Protozoen (einzellige eukaryotische Parasiten), z.B.:

- *Plasmodium* Spezies → **Malaria**<sup>[5.]</sup>
- *Trichomonas* → Vaginitis, Urethritis<sup>[6.]</sup>
- *Toxoplasma gondii* → Toxoplasmose<sup>[7.]</sup>



## 5. Mehrzellige Parasiten

- In der entwickelten Welt untypisch.
- Haben normalerweise **komplexe Lebenskreisläufe**.
  - **Helminthen**
  - Arthropoden (e.g. Krätze, Pedikulose)

Der begeißelte *Trichomonas vaginalis*, verursacher von Trichomoniasis, die häufigste nicht-virale STD mit 248 Millionen Fällen pro Jahr weltweit.<sup>[9.]</sup>

## 6. Prion

Infektiöses **Protein** (PrP) mit abnormer Folding.

Verursacht verschiedene Arten von TSE.<sup>[8.]</sup>

(TSE: Transmissible spongiform encephalopathy)

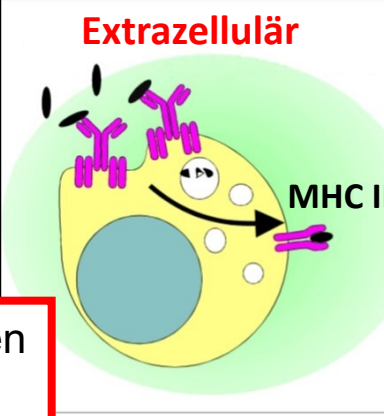
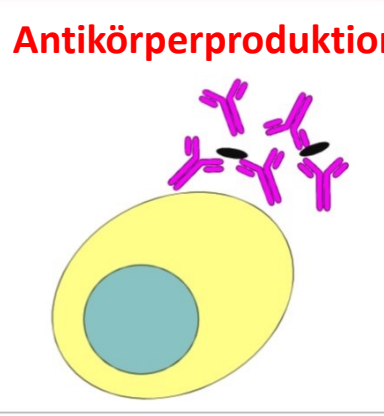


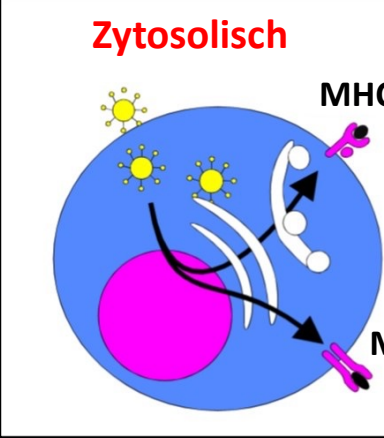
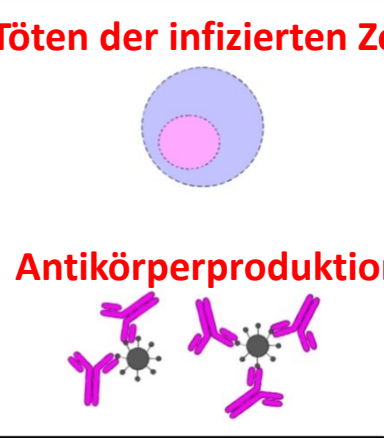


*Loa loa* („Augenwurm“) Infektion der Konjunktiva. (Ca. 10 Millionen infizierte Menschen leben in Afrika.<sup>[10.]</sup>)

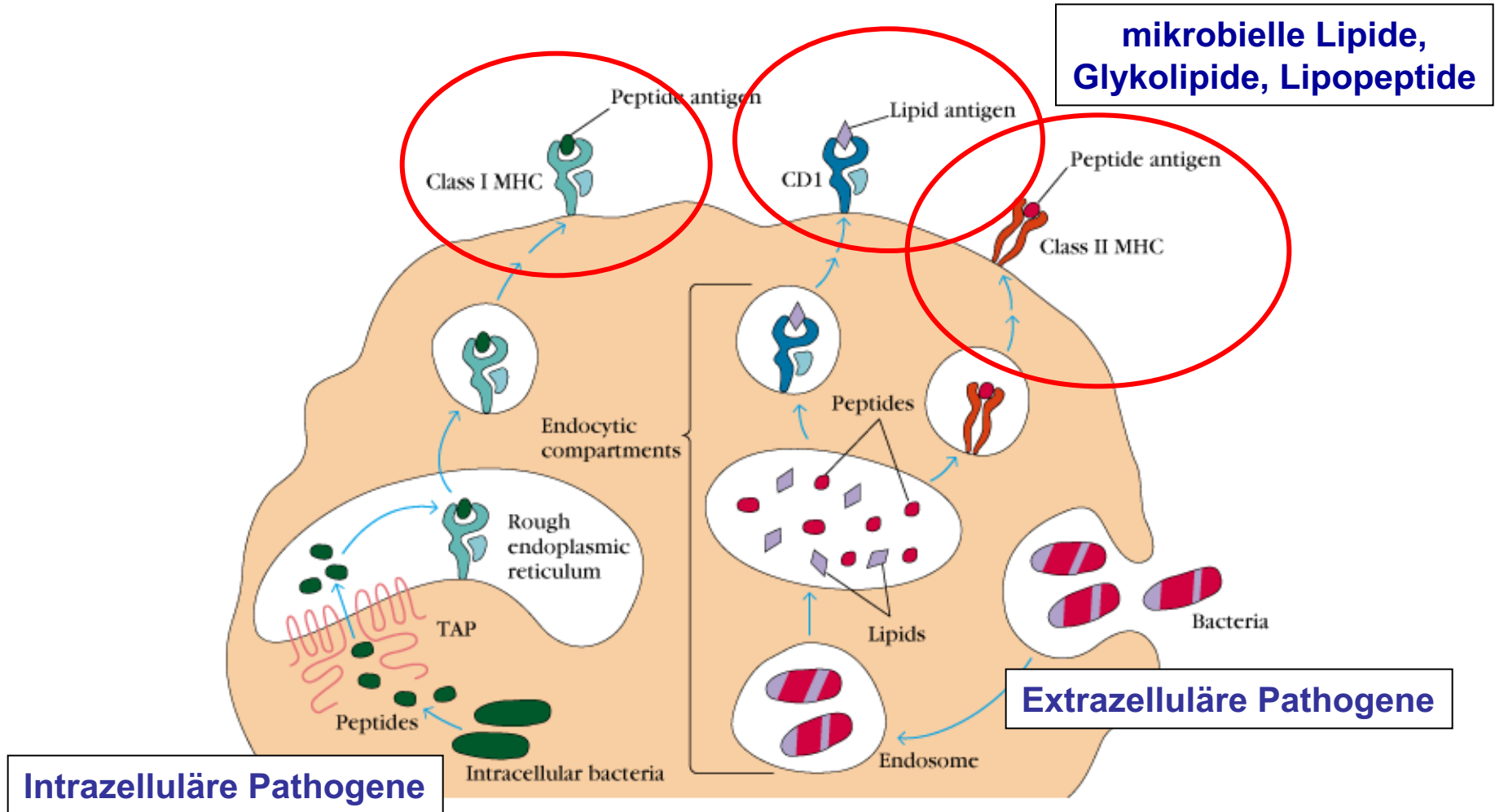
Intrazelluläre Pathogene lösen zelluläre Immunantwort aus:

- Mykobakterium tuberculosis
- Mykobakterium leprae
- Salmonella typhimurium
- Listeria spp.
- Yersinia pestis
- Legionella pneumophila
- Leishmania spp.
- Histoplasma
- Trypanosoma

- Viren
- Chlamydia
- Listeria
- Protozoen

Art des Pathogens	Antigenpräsentation und Verarbeitung	Antwort
<p><b>Extrazellulär</b></p> 	<p>Abbau: In sauren Vesikeln</p> <p>Peptidbindung: <b>MHC II</b></p> <p>Präsentation: Für CD4+ T Zellen</p>	<p><b>Antikörperproduktion</b></p> 
<p><b>Intravesikulär</b></p> 	<p>Abbau: In sauren Vesikeln</p> <p>Peptidbindung: <b>MHC II</b></p> <p>Präsentation : Für CD4+ T Zellen</p>	<p><b>Töten des Pathogens in Vesikeln</b></p>  <p><b>Aktivierung durch Th1 Zellen</b></p>
<p><b>Zytosolisch</b></p> 	<p>Abbau: Im Zytoplasma</p> <p>Peptidbindung : <b>MHC I, MHC II</b></p> <p>Präsentation : Für CD8+ T Zellen, Für CD4+ T Zellen</p>	<p><b>Töten der infizierten Zelle</b></p>  <p><b>Antikörperproduktion</b></p>

# Antigenpräsentation

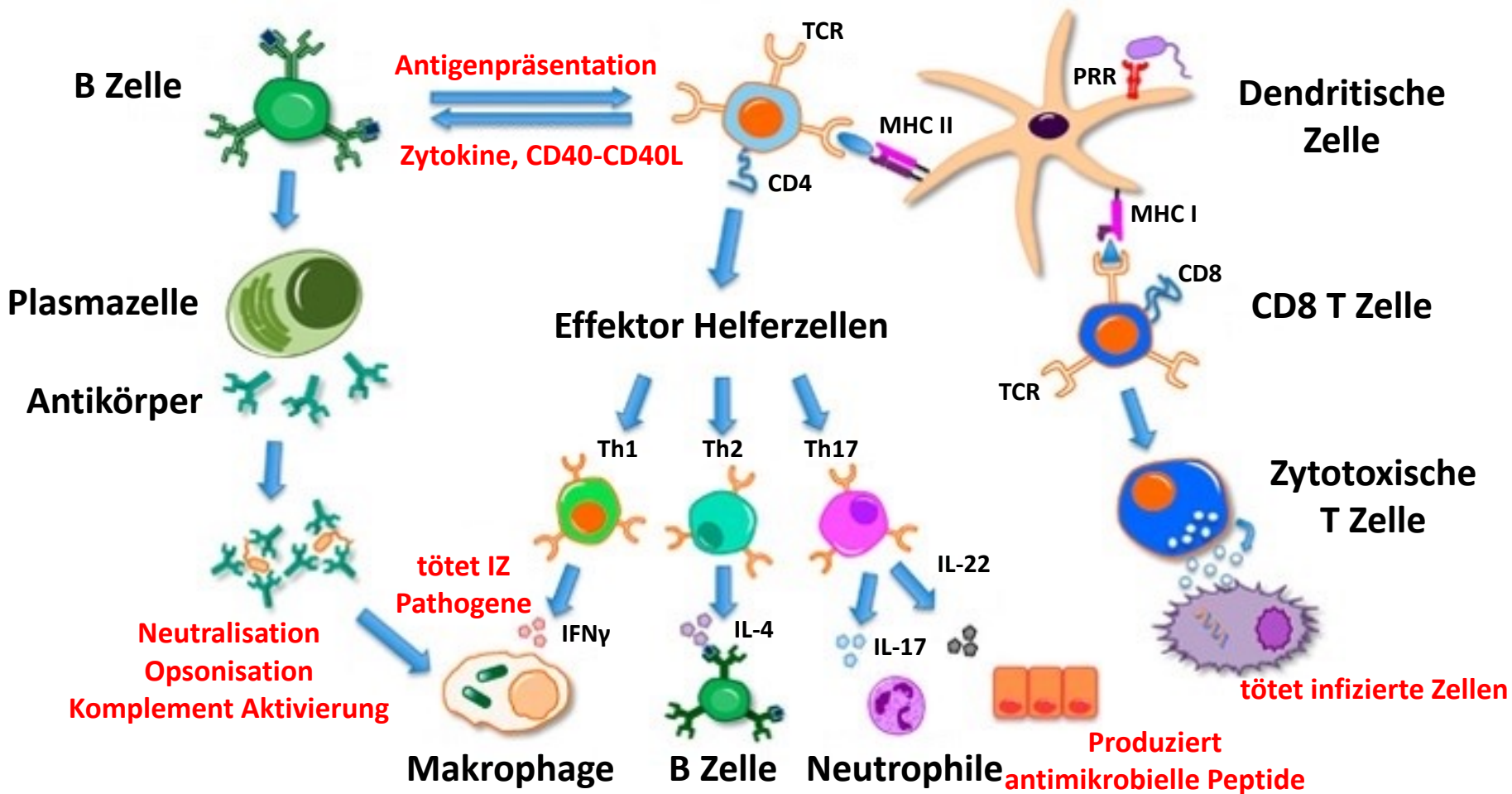




**Humorale Antwort**

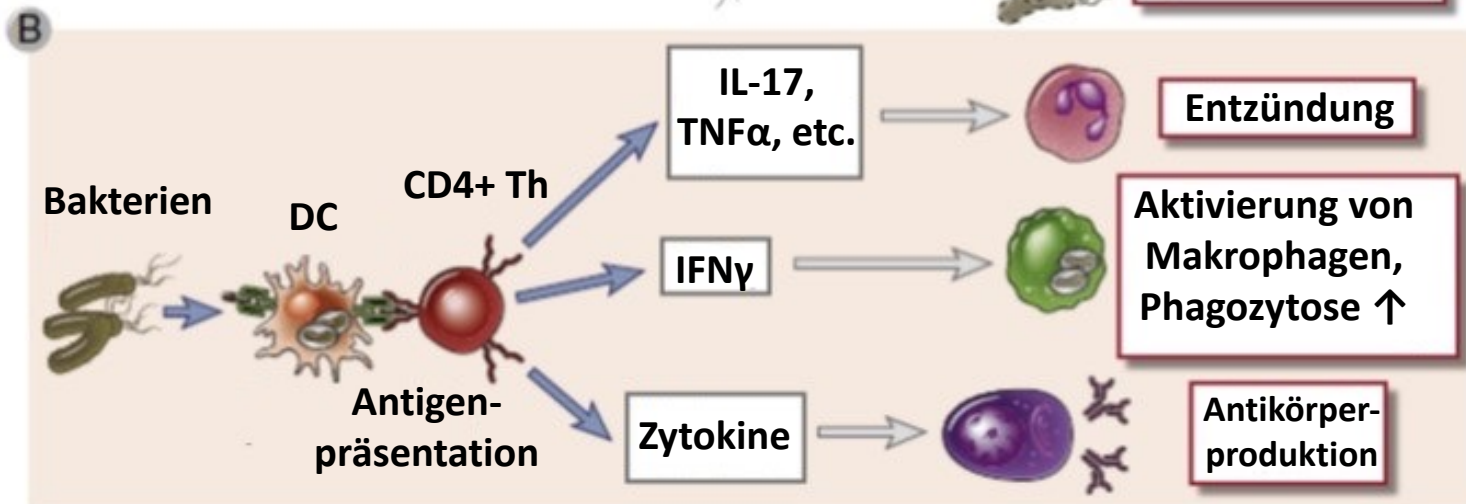
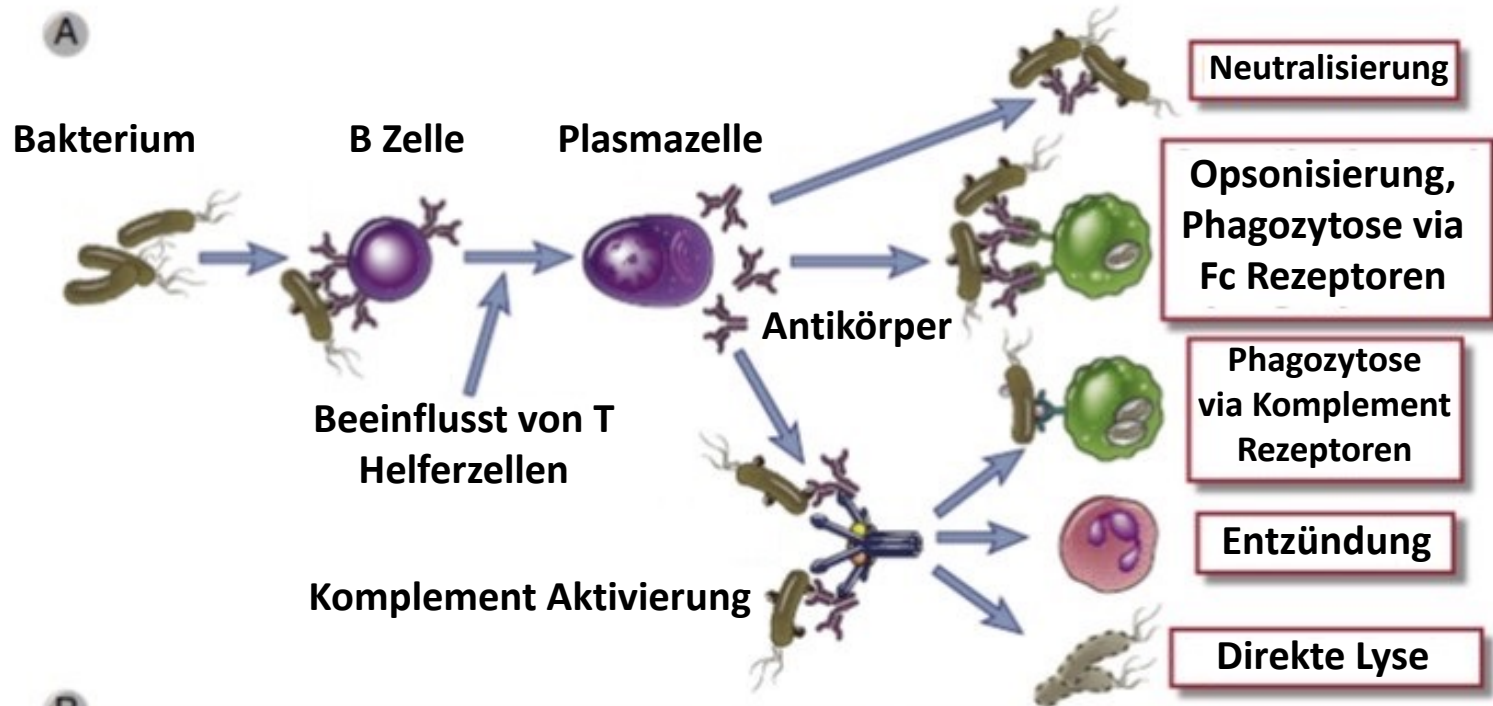
**Zelluläre Antwort**

**Helfer T Zelle**





# Humorale Antwort gegen externen Pathogenen (z.B. Viren, Bakterien, Parasiten)



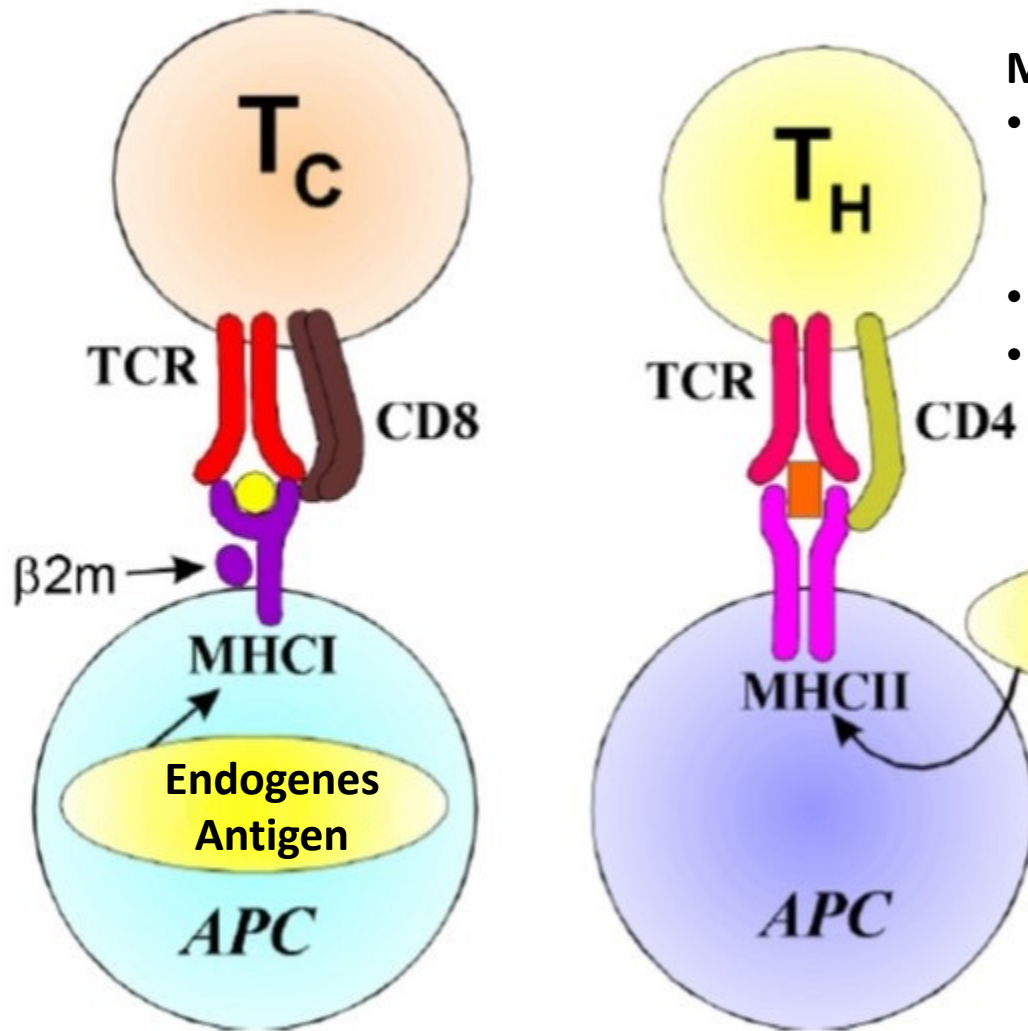
# Zellvermittelte Immunantwort (CMI)

<b>Zytotoxizität</b>	<b>Th1-vermittelte Makrophagenaktivierung</b>
<p><u>Effektorzellen</u> sind mit direkter zytotoxischer Tätigkeit versehen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CTL (CD8+ Tc),</li><li>- <math>\gamma\delta</math> T- Zellen</li><li>- NK- Zellen, NK-T-Zellen</li><li>- Makrophagen</li></ul>	<p><u>Effektorzellen</u> produzieren Zytokine:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Th1- Zellen: IL-2, INF<math>\gamma</math>, GM-CSF</li><li>- Makrophagen: IL-12</li></ul>
<p><u>zytosolische Antigene in den Zielzellen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Intrazelluläre Viren und Bakterien</li><li>- Allogene Zellen - mit kleinen Histokompatibilitätsantigenen</li><li>- Tumorzellen</li><li>- chemisch geänderte Zellen</li><li>- Protozoen: Toxoplasma</li></ul>	<p><u>Antigene in Phagolysosomen der infizierten Makrophagen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- intrazelluläre Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren</li><li>- Kontaktantigene - Haptene (Metallionen, kleiner Molekül-komplex mit Hautproteinen)</li><li>- Pneumocystis carinii</li></ul>

# Zytotoxizität

CD8+ T-Zellen

# Antigenerkennung der T Zellen



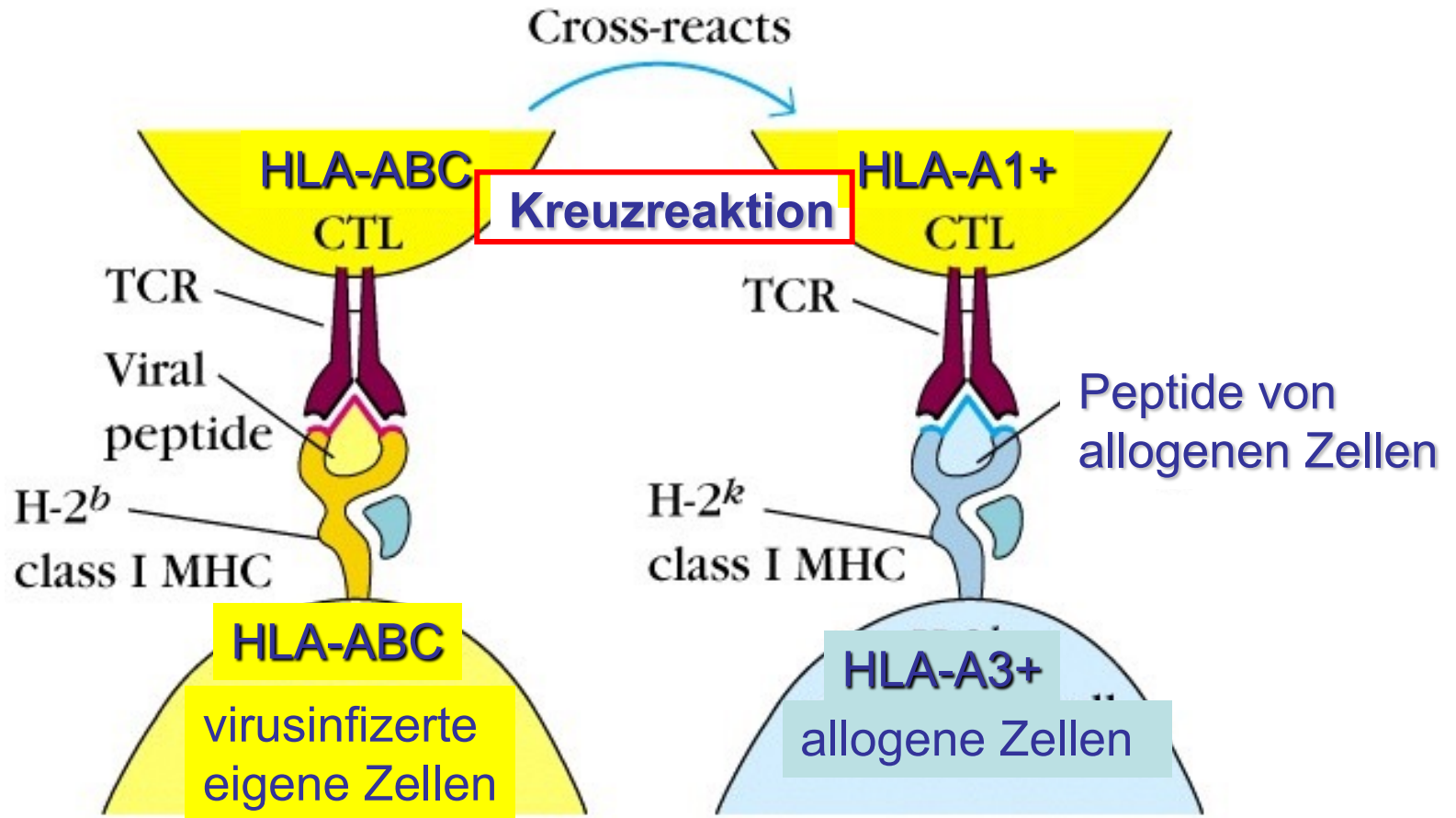
## MHC Restriktion:

- T Zellen erkennen nur Antigene die via MHC Molekülen präsentiert werden.
- Th Zellen → nur via MHC II
- Tc Zellen → nur via MHC I

Exogenes Antigen

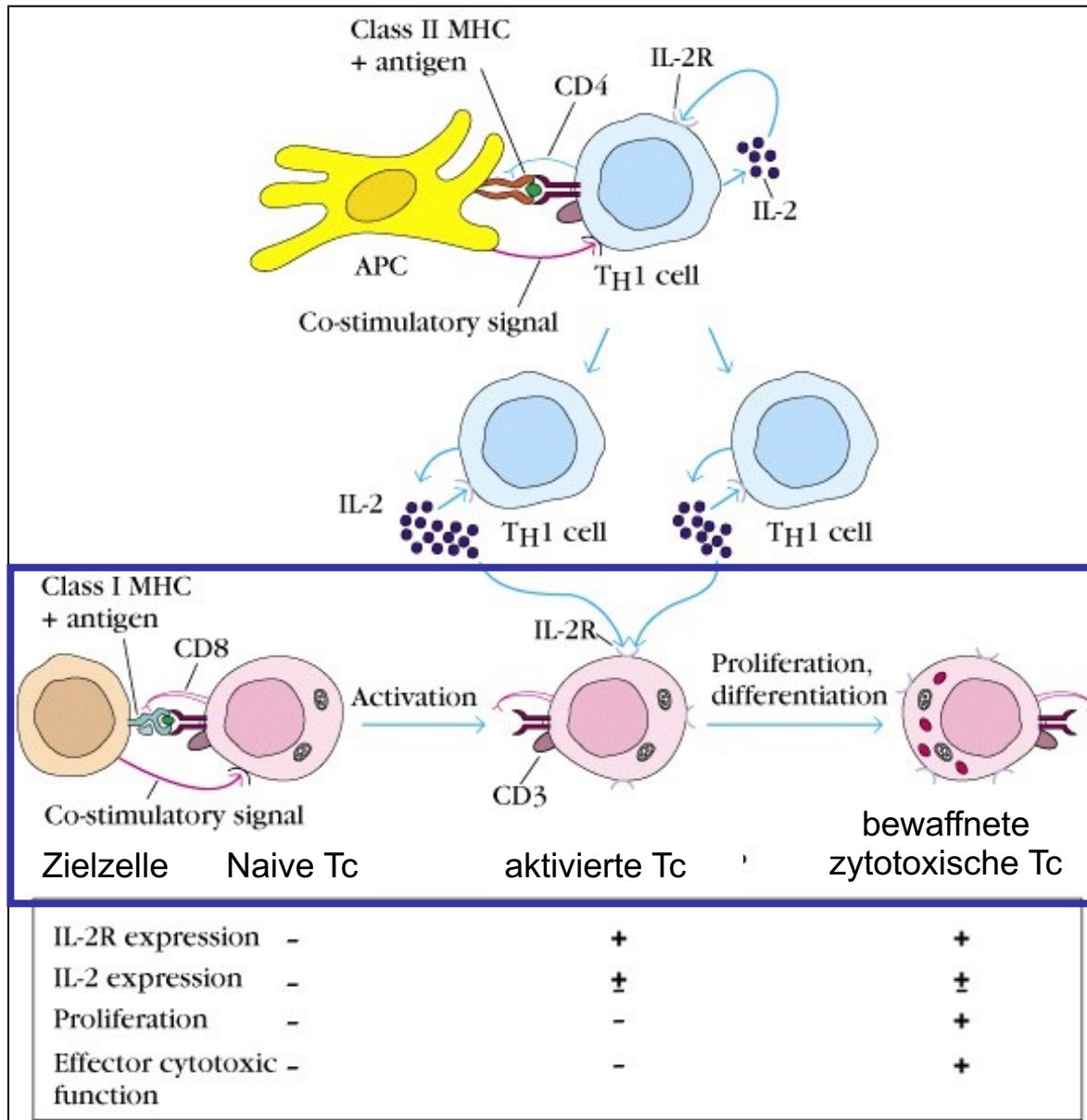
**Exogen:** Kommt von außerhalb der Zelle (z.B. Bakterienkomponenten)  
**Endogen:** Kommt aus dem Zytoplasma der Zelle (z.B. virale Proteine die in infizierten Zellen synthetisiert werden)

# CD8+ Zytotoxische T- Lymphozyten: CTL

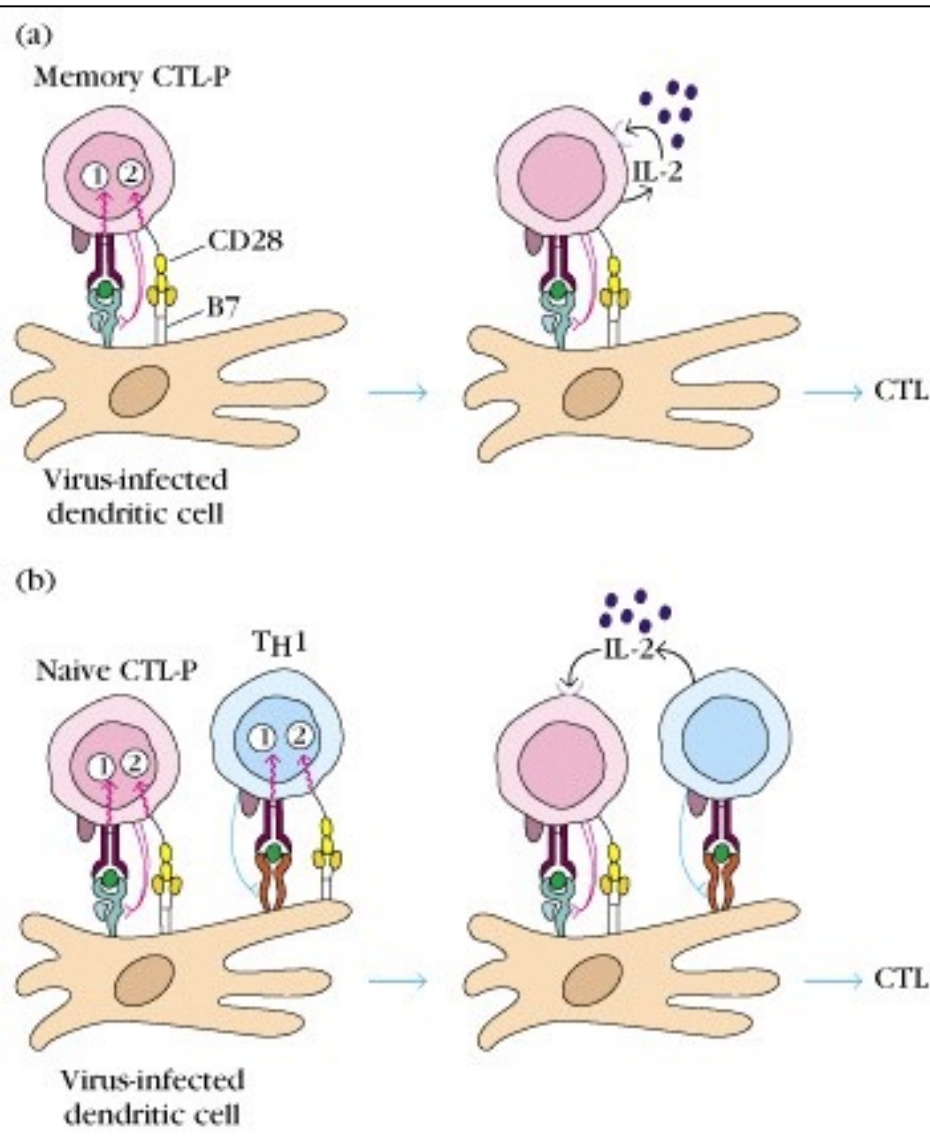


Aktivierte zytotoxische T-Zellen(Tc) = Effektor-CTL  
TcR $\alpha\beta$ , CD8+ T-Zellen  
MHC-I-beschränkte antigenspezifische Erkennung

# Die Entstehung der Effektor CD8+ T-Zellen: CTL



# Zur Aktivierung des Gedächtnis-CTL ist die Hilfe der Th1-Zellen nicht mehr nötig



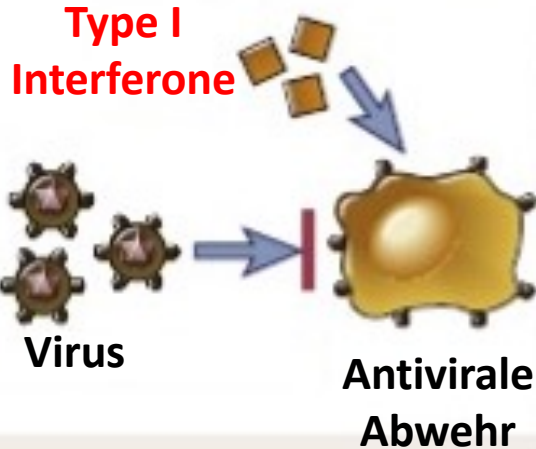
Gedächtnis-CTL: autokrine IL-2-Produktion

Naive CTL: Th1 sichert IL-2

# Immunantwort gegen Viren

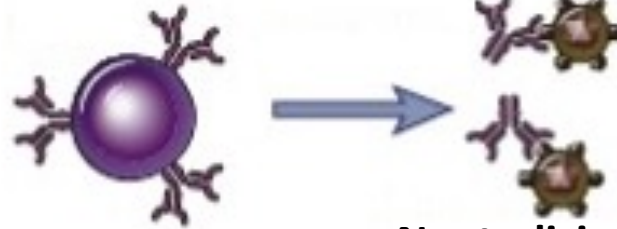
ANGEBOREN

ADAPTIV



B Zelle

Antikörper



Verhindern der Infektion anderer Zellen



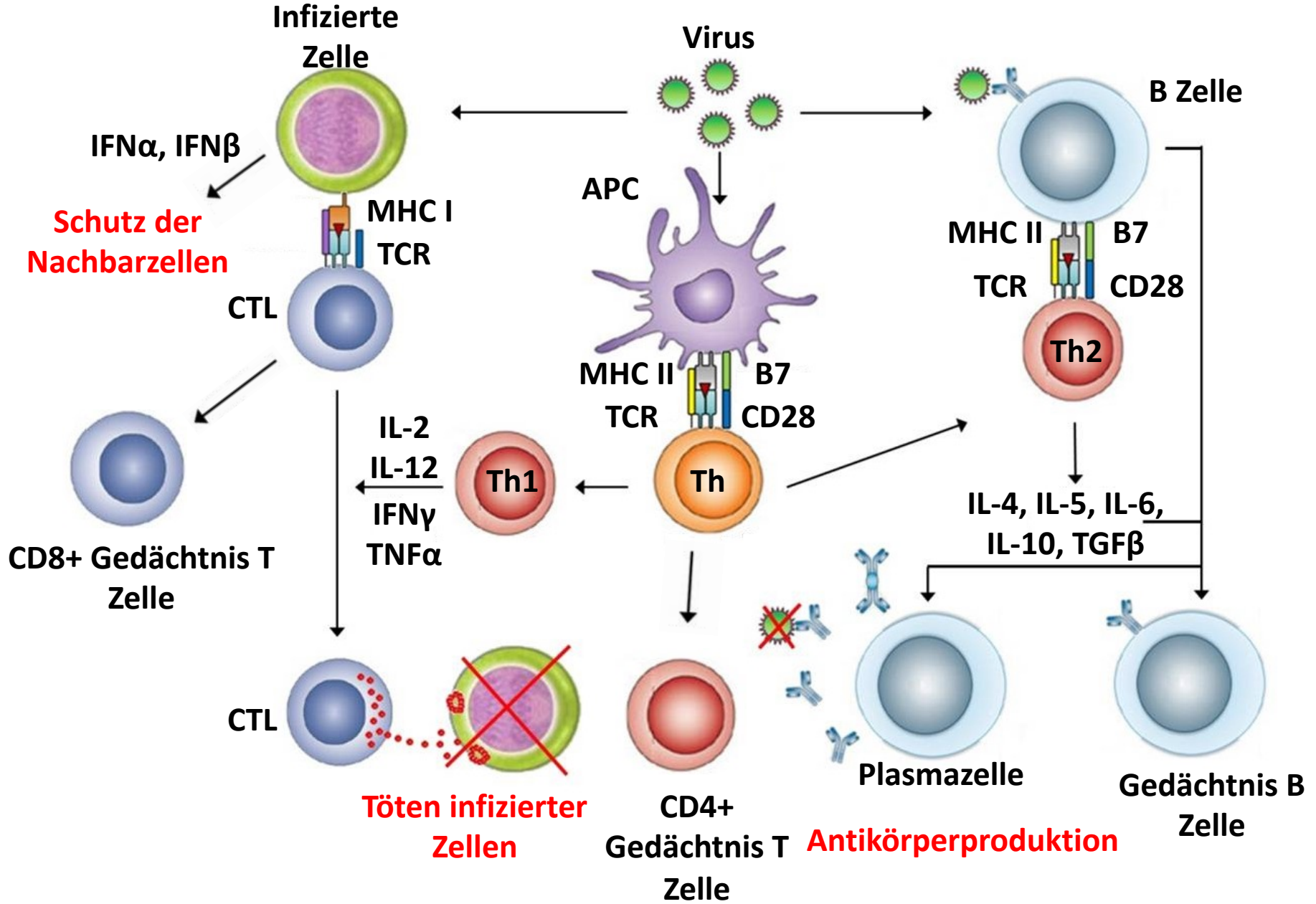
Tötet bereits infizierte Zellen

(fehlen von MHC I, virale Peptide auf der Oberfläche<sup>[26.]</sup>)

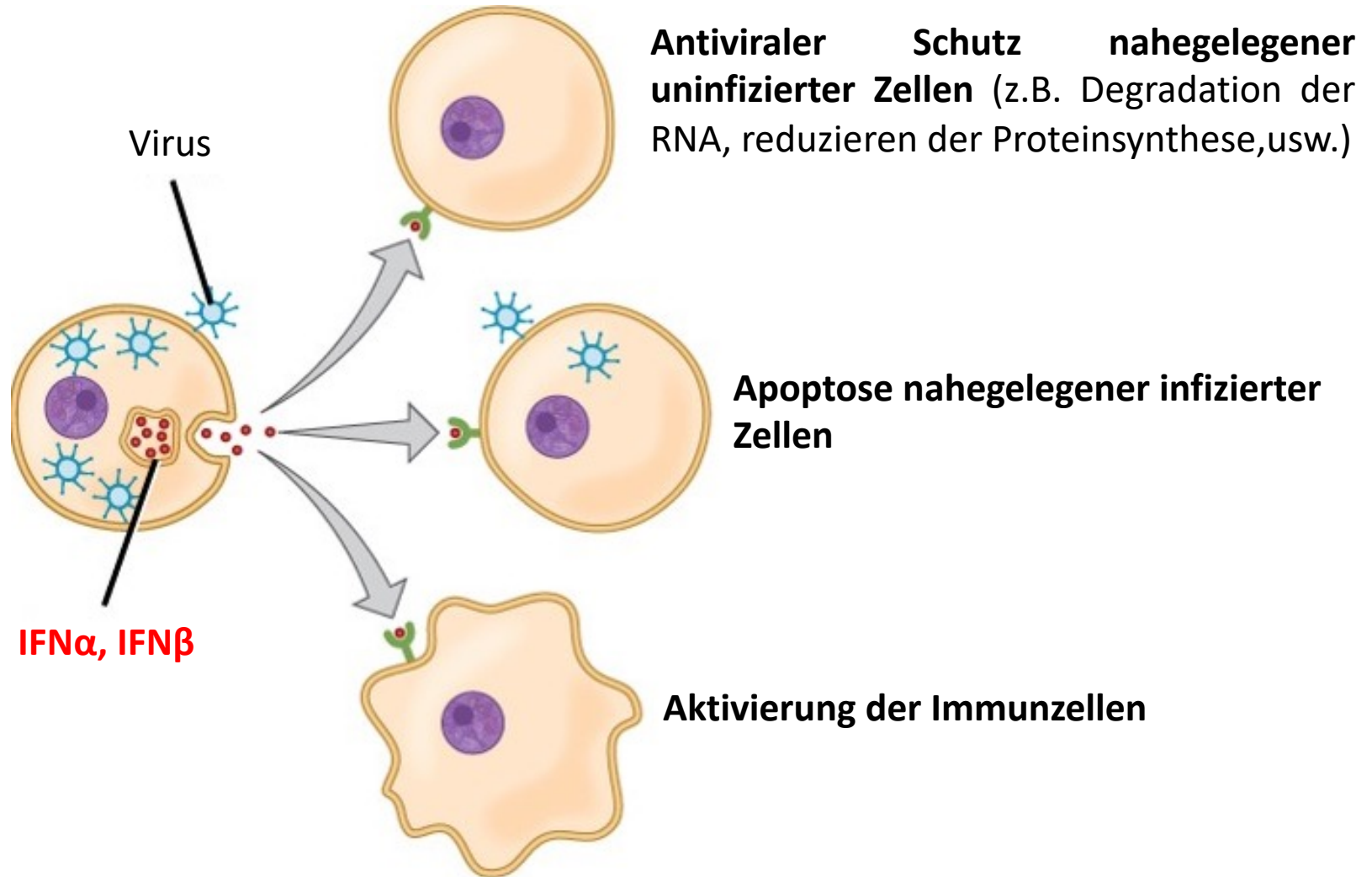
(virale Antigen durch MHC I präsentiert)



# Adaptive Antwort gegen Viren

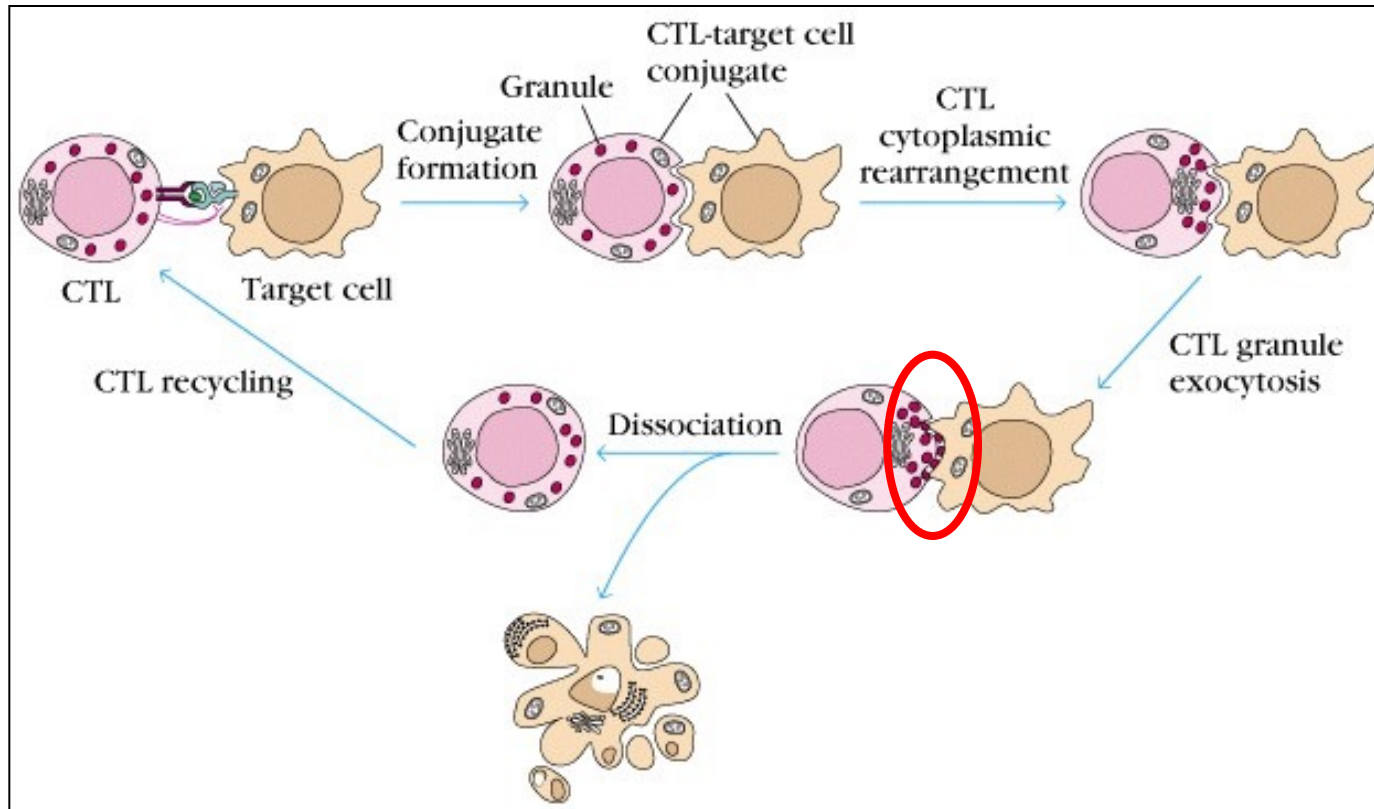


# Typ I („natürliche“) Interferone<sup>[27.]</sup>



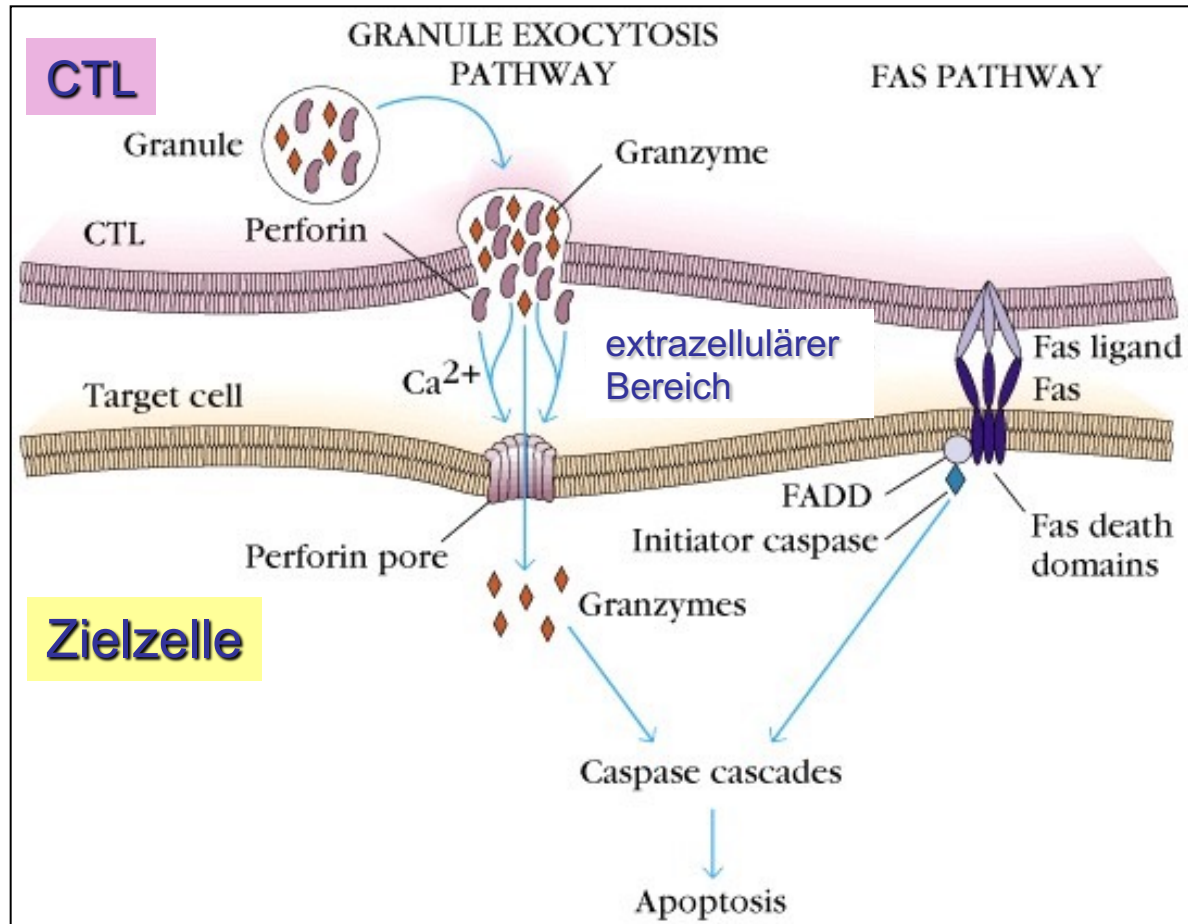
# Apoptosis

# Stadien der CTL-vermittelten Tötung von Zielzellen:



1. Antigenerkennung (MHC-I + Peptid auf Zielzelle)
2. Verknüpfung des CTLs mit der Zielzelle
3. CTL zytoplasmatische Rearrangierung
4. Entleerung der intrazellulären Granulen von CTL
5. Zielzelle-Apoptose
6. CTL-Ablösung von der getöteten Zielzelle

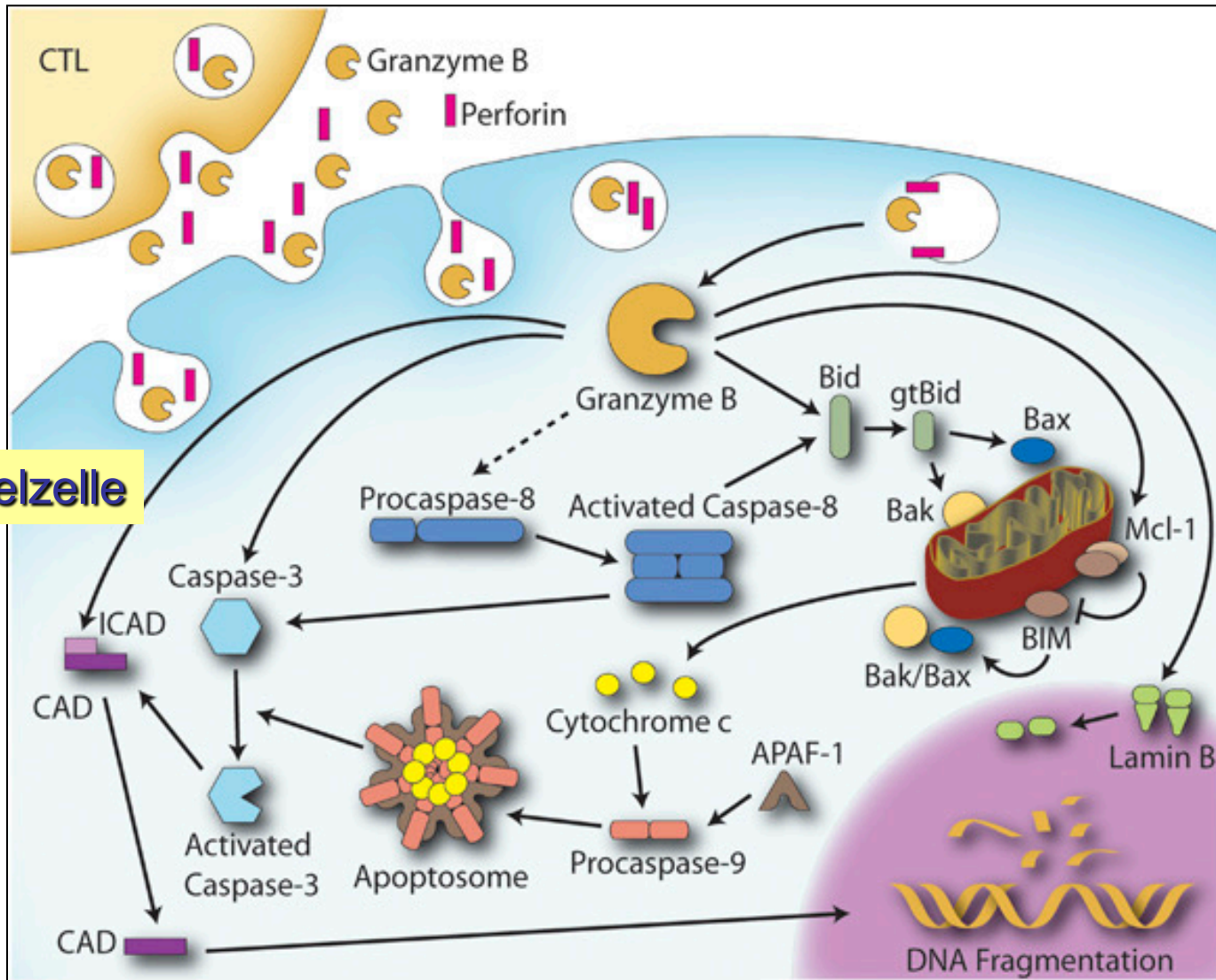
# Zytotoxische T-Zellen können in den Zielzellen einen programmierten Zelltod herbeiführen



Lösliche zytotoxische Effektorproteine: Perforin und **Granzyme**  
Membrangebundene Effektorproteine: **Fas-Ligand (FAS-L)**

# Sekretorischer Mechanismus der Zytolyse

## APOPTOSIS



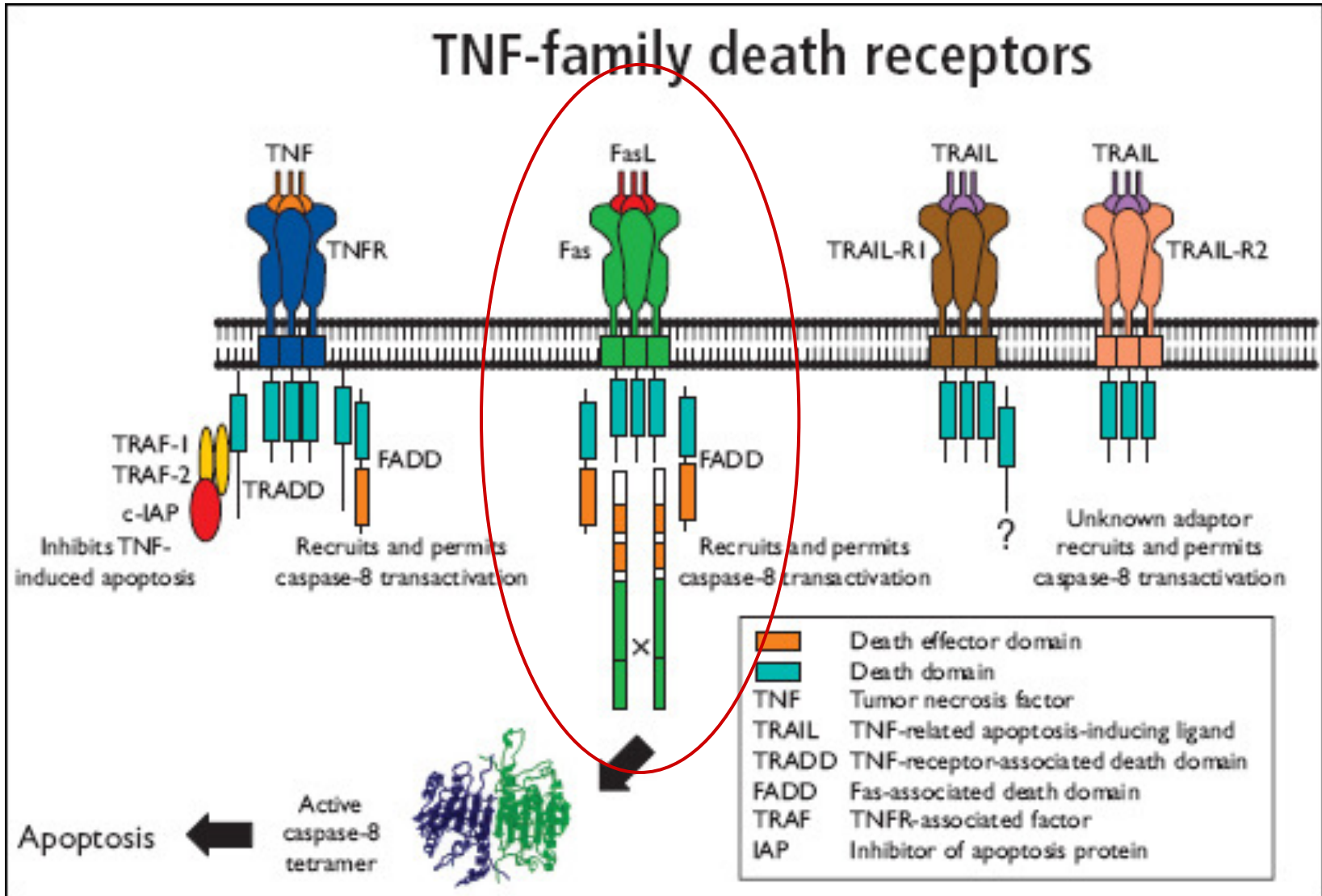
Granzyme B:

Induktion der Apoptose

Granzyme A:

DNA-Fragmentierung

# Extrinsic Apoptosiswege



# Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

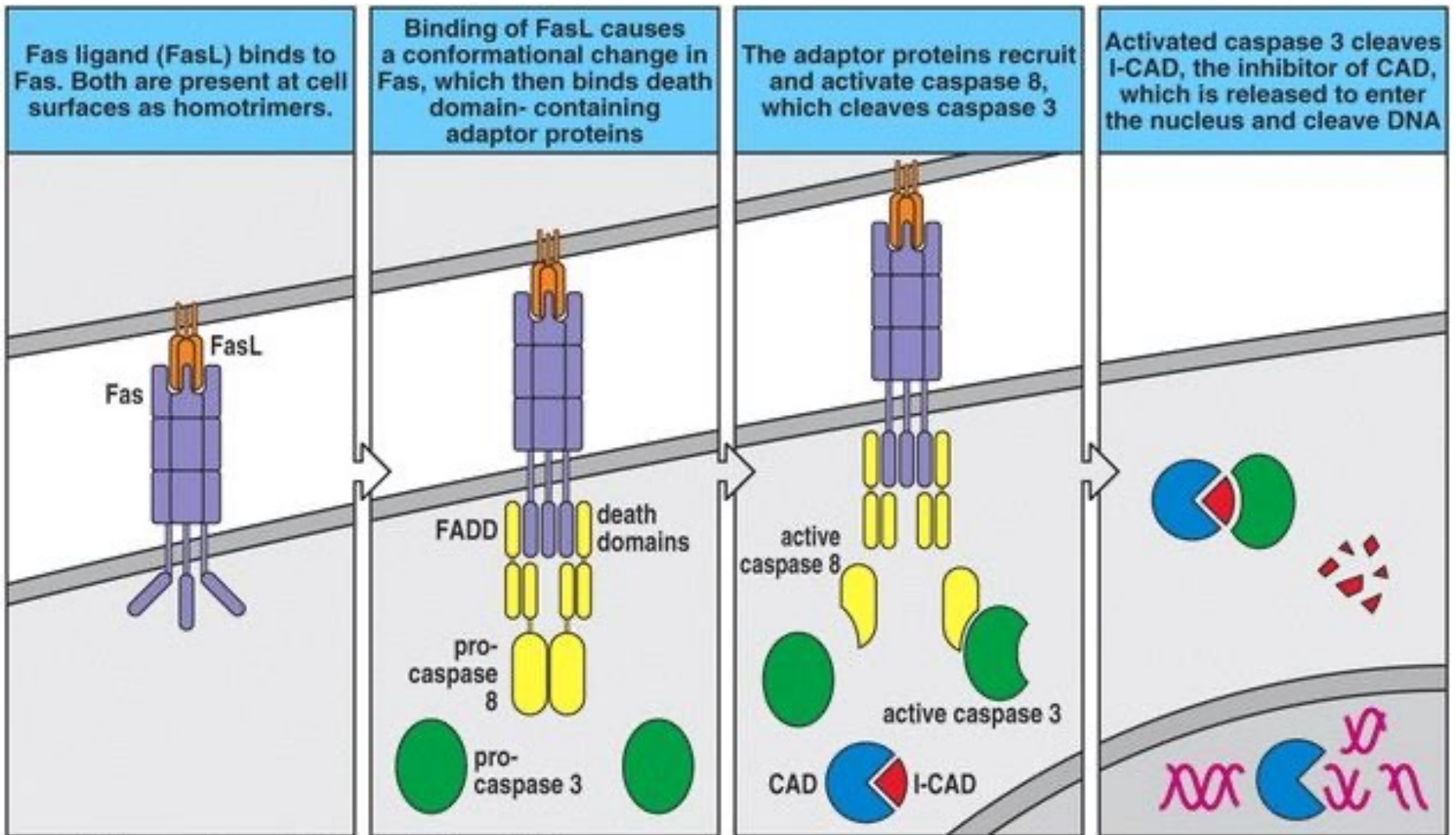


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.



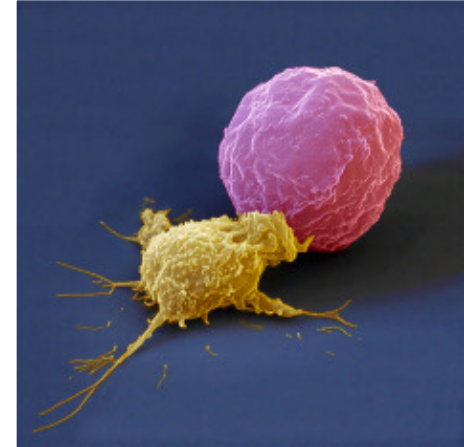
# Zytotoxizität

NK-Zellen

# Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

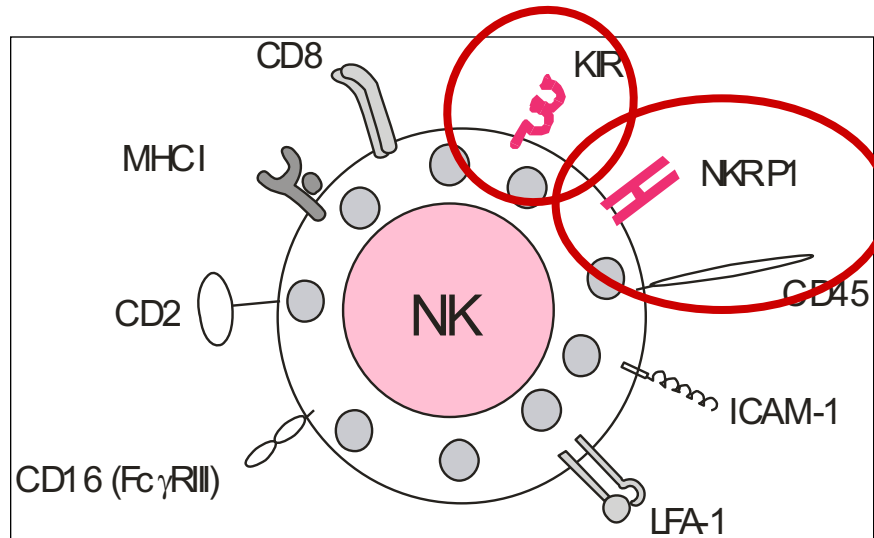
Entwickeln sich im Knochenmark von der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle

- 10-15% der Lymphozyten = LGL-Zellen  
large granular lymphocytes = große granuläre Lymphozyten
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+,  
**CD16+ (Fc $\gamma$ RIII) CD56+**,
- Aktivierbar mit Zytokinen (INF $\alpha$  und  $\beta$ , IL-12)
- Sie sezernieren Zytokine: INF $\gamma$   $\rightarrow$   
Immunregulierung (Th1)
- Ohne vorherige Immunisierung oder Aktivierung  
können infizierte oder einige Tumorzellen töten.
- Derselbe Tötungsmechanismus wie bei den  
CTL



**Funktion:** *frühe* Antwort gegen Infektion durch bestimmte intrazelluläre Viren, Bakterien und Tumorzellen

# NK-Zell-Rezeptoren:



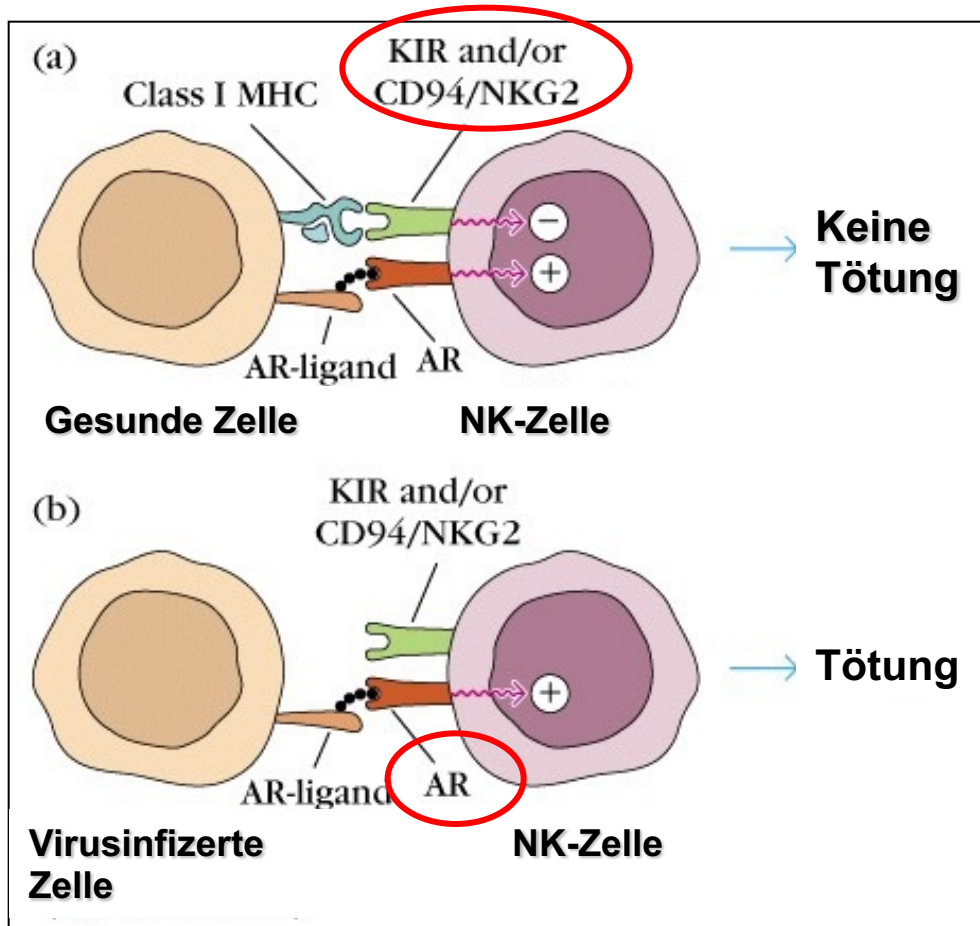
**killerhemmende Rezeptoren (KIR):** erkennen **eigene MHC-I Moleküle** auf normalen Zellen

KIR-Ligand – HLA-A, B, C

NKG2-Ligand – HLA-E

**Aktivierungsrezeptoren (KAR):** erkennen **veränderte Glycosylierung** auf virusinfizierten - oder Tumorzellen-Oberflächen

# Das entgegengesetzte Signalmodell der NK-Zellenaktivierung

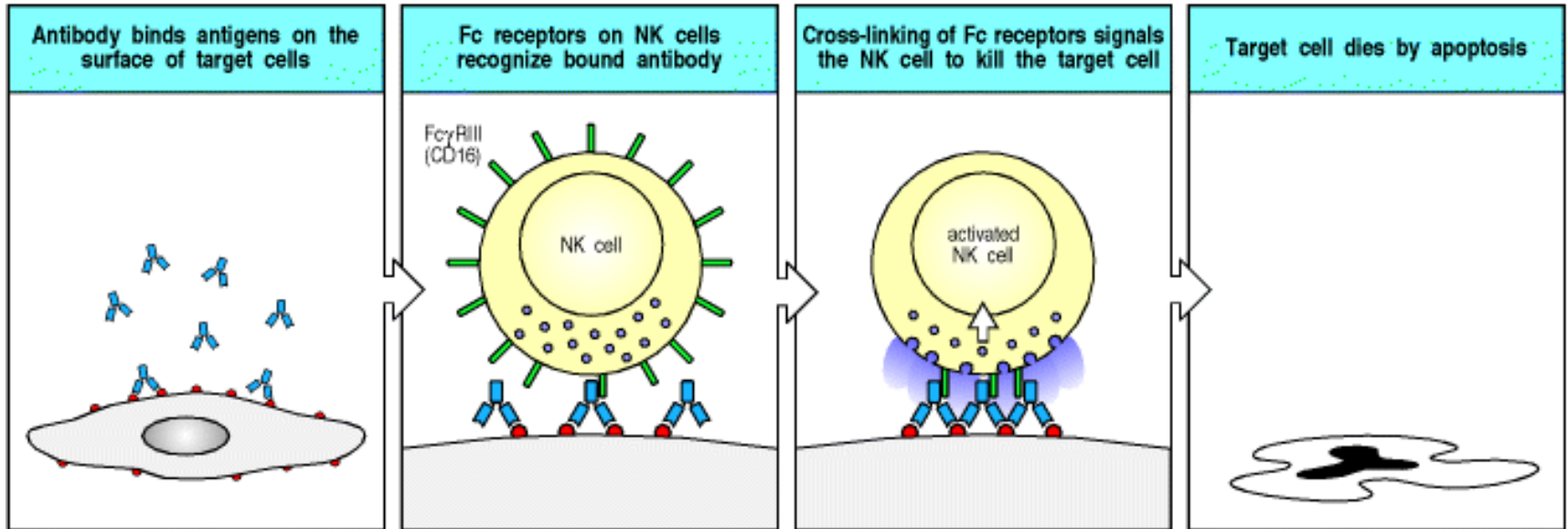


Signale der inhibitorischen NK-Rezeptoren (KIR) unterdrücken die Tötungsaktivität der NK-Zellen

Veränderte oder fehlende MHC-I Moleküle können kein negatives Signal auslösen, die NK-Zelle wird durch Signale von aktivierenden Rezeptoren (KAR) stimuliert

→ schüttet den Inhalt ihrer Granula aus → Apoptose

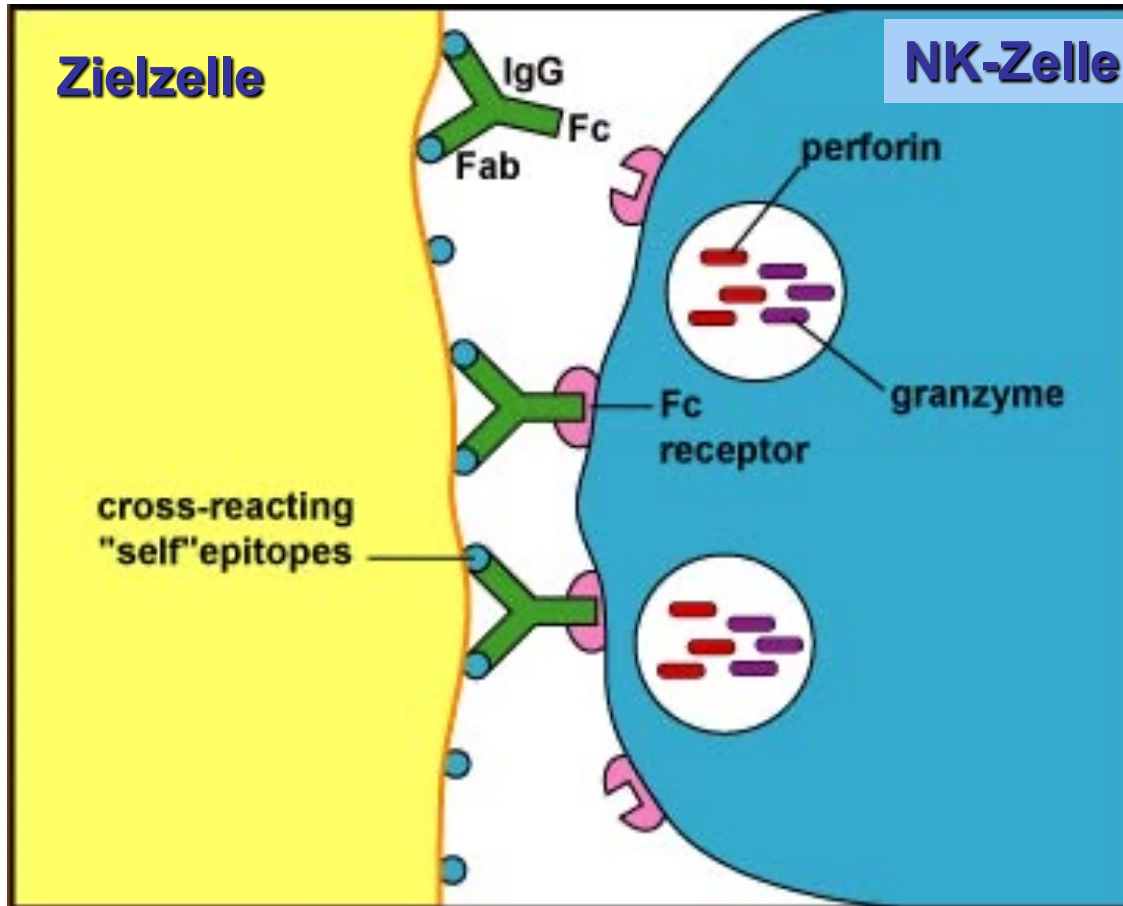
# ADCC: IgG-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität



Fc-Rezeptoren der Killerzellen binden an die IgG-opsonisierte Zielzellen,

→ Mediatoren sind aus den Granulen der NK-Zellen freigesetzt, die die Zielzelle abtöten.

# ADCC



Dieselben löslichen zytotoxischen Effektorproteine wie bei den CTL  
→ Perforin und Granzyme

# Zytotoxizität

$\gamma\delta$  T- Zellen

# $\gamma\delta$ T- Zellen

1-5 % der T- Zellen im Blut und lymphatischen Organe,

Bis zu 50% in epithelreichen Geweben, Körperoberflächen

- **intraepidermale Lymphozyten:** CD4- und CD8-
- **intraepitheliale Lymphozyten:** CD8+
- werden beim embryonalen Leben produziert
- keine Rezirkulation,
- geringe TcR - Diversität → Gewebespezialisierung zur Erkennung bestimmter Antigene

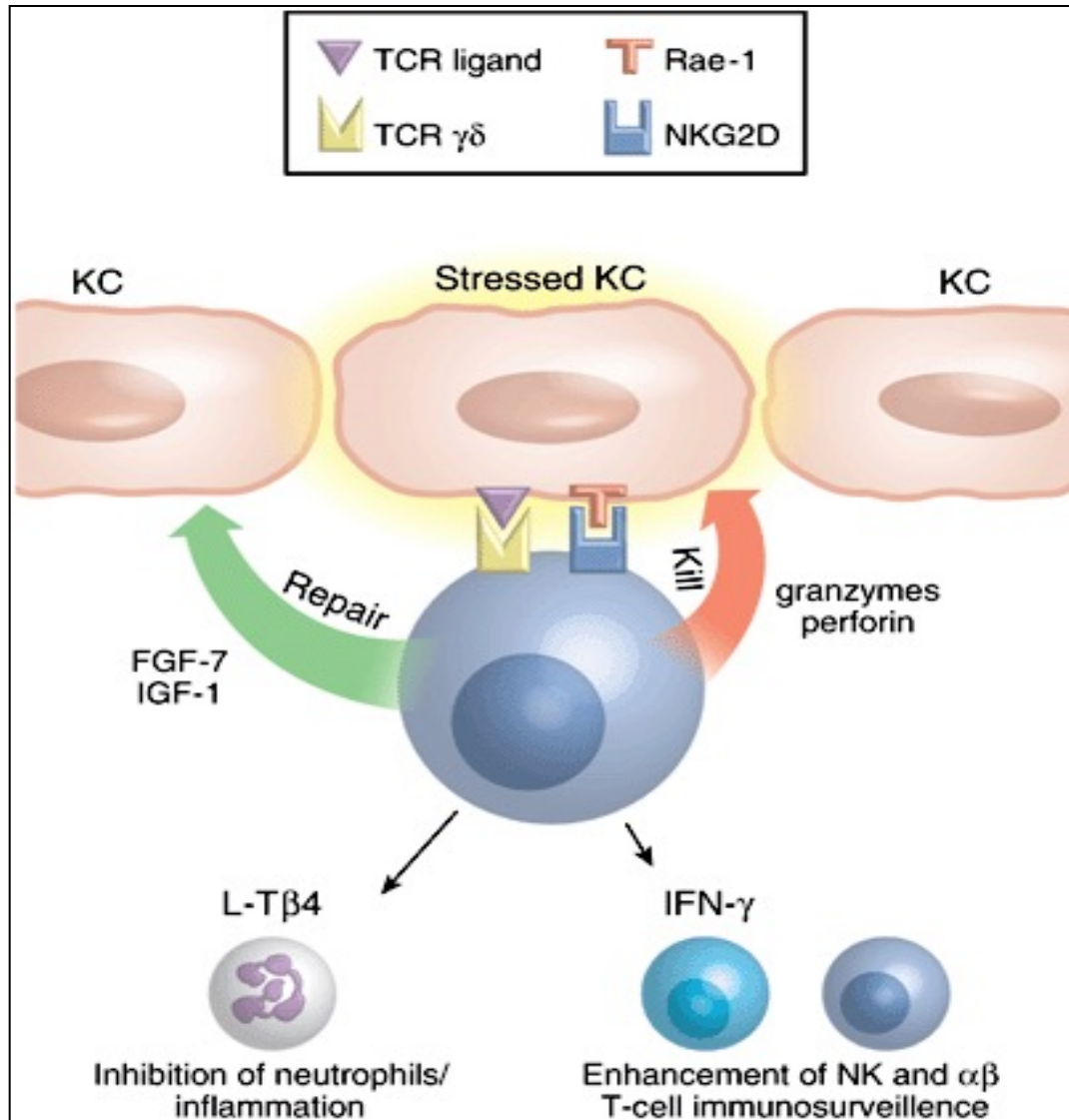
**Antigen Erkennung:** - MHC-unabhängig, aber antigenspezifisch

**Funktionen:** „ immunologische Überwachung der Körperoberflächen“

- - Beseitigung beschädigter Zellen und Krankheitserreger → Zytotoxizität
- - Immunregulation durch Zytokinproduktion



# $\gamma\delta$ T- Zellen



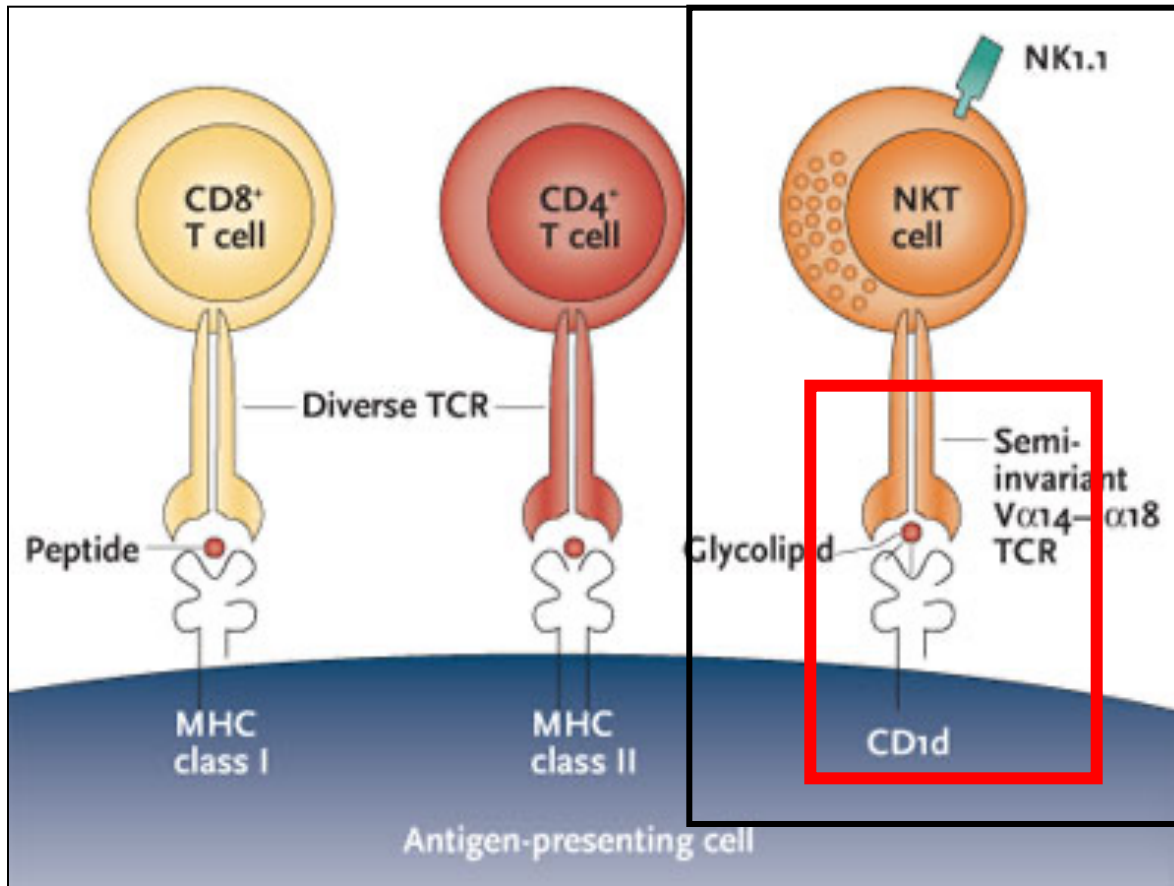
**Antigene**, welche konstitutiv auf körpereigenen Zellen und auf mikrobiellen Erregern nachgewiesen werden können:

- Phospho-Liganden,
- Virusproteine,
- Hitzeschockproteine an der Zelloberfläche
- Induzierte Antigene:
- nicht-klassische MHC-Klasse-Ib-Moleküle (MICA, MICB)

# Zytotoxizität

NK-T-Zellen

# NK-T-Zellen

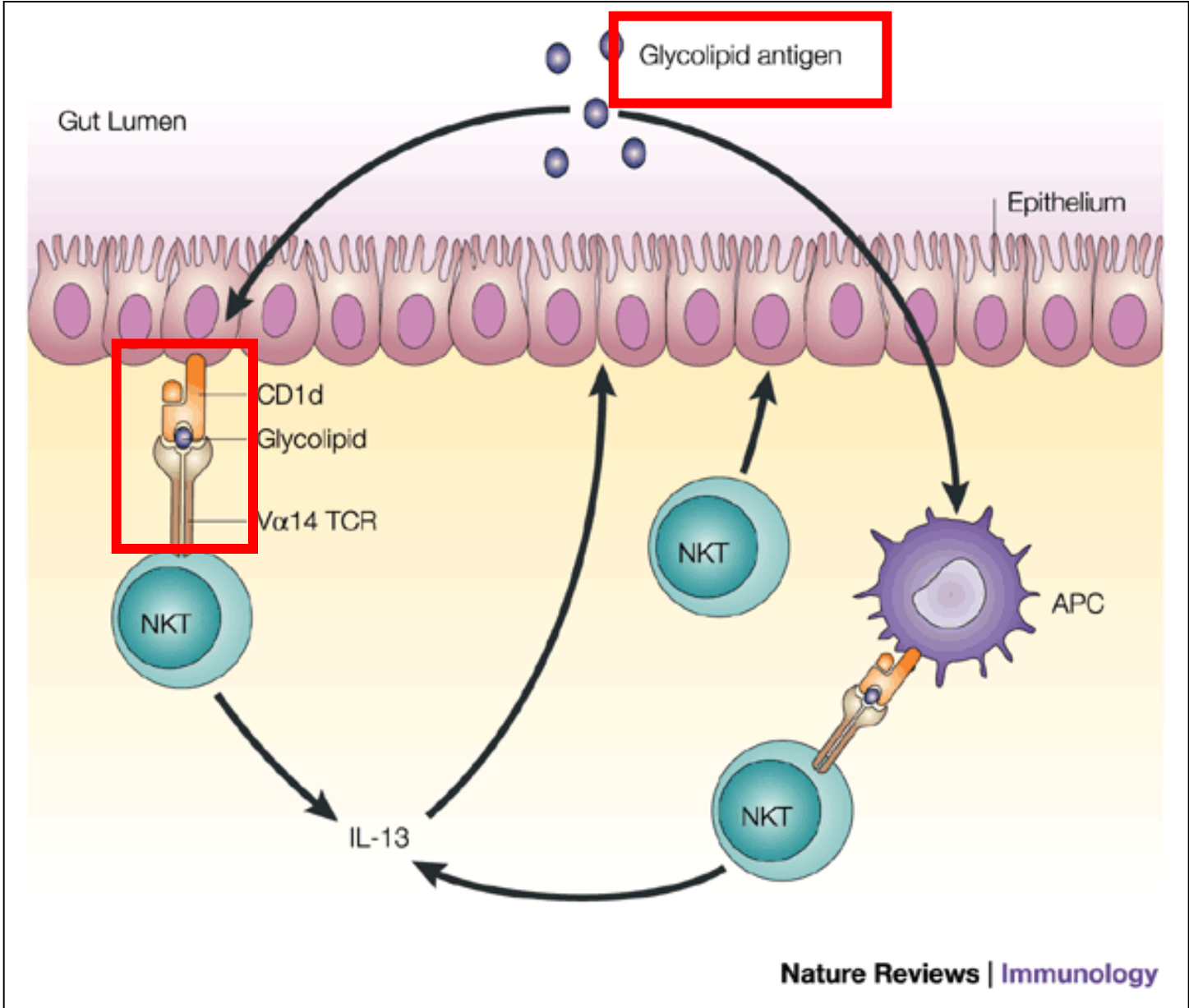


TcR/CD3+

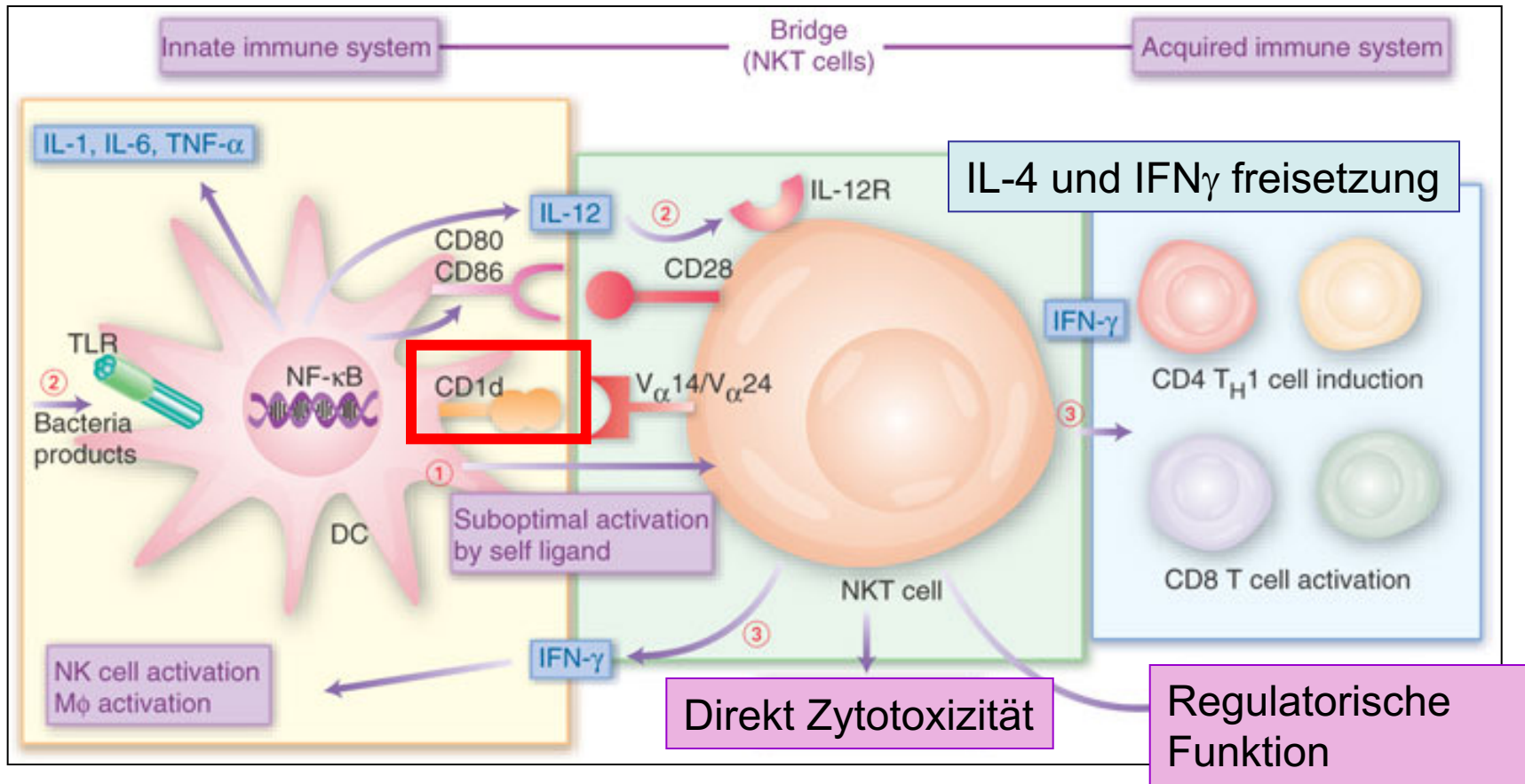
NKR-P1A+  
CD56+

CD1d-Restriktion

TcR: invariable T-Zell-Rezeptor- $\alpha$ -Kette  
Antigen: CD1d +  $\alpha$ -Galactosylceramid



# NK-T-Zellen



Perforin+

Granzyme+

# Th1-Zell vermittelte zelluläre Immunantwort

=

Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion

=

Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ-IV (DTH)

# Intrazelluläre Bakterien

Einige Bakterien leben in infizierten Zellen und weichen den humoralen Komponenten der Immunantwort aus. (z.B. Komplement, Antikörper)

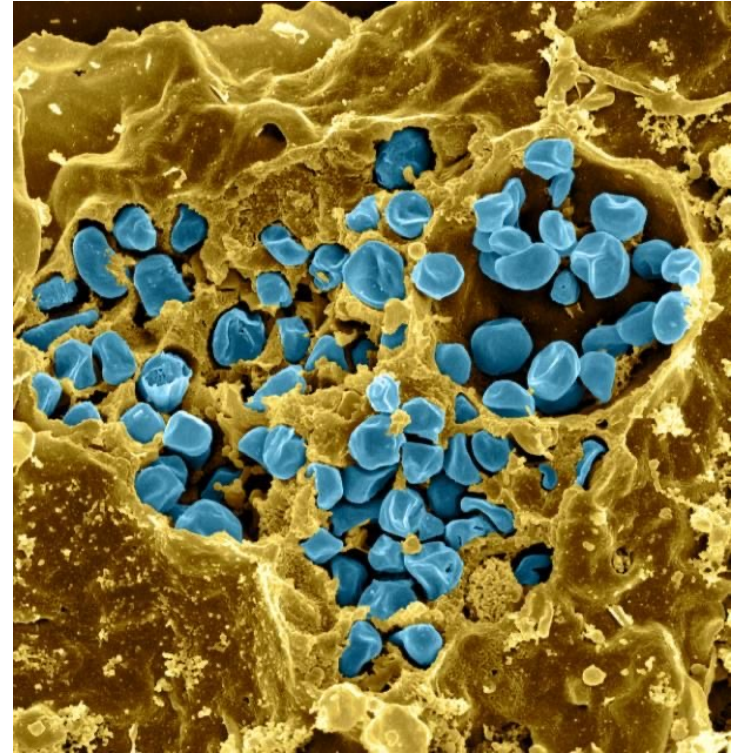


Die **Th1**-induzierte **zelluläre Immunität** kann sie bekämpfen<sup>[17, 18.]</sup>

Problem: Einige IZ-Bakterien können **sogar in Phagozyten überleben**.<sup>[19.]</sup> Sie verwenden verschiedene Strategien um in diesen Zellen zu überleben (mehr dazu in Mikrobiologie):

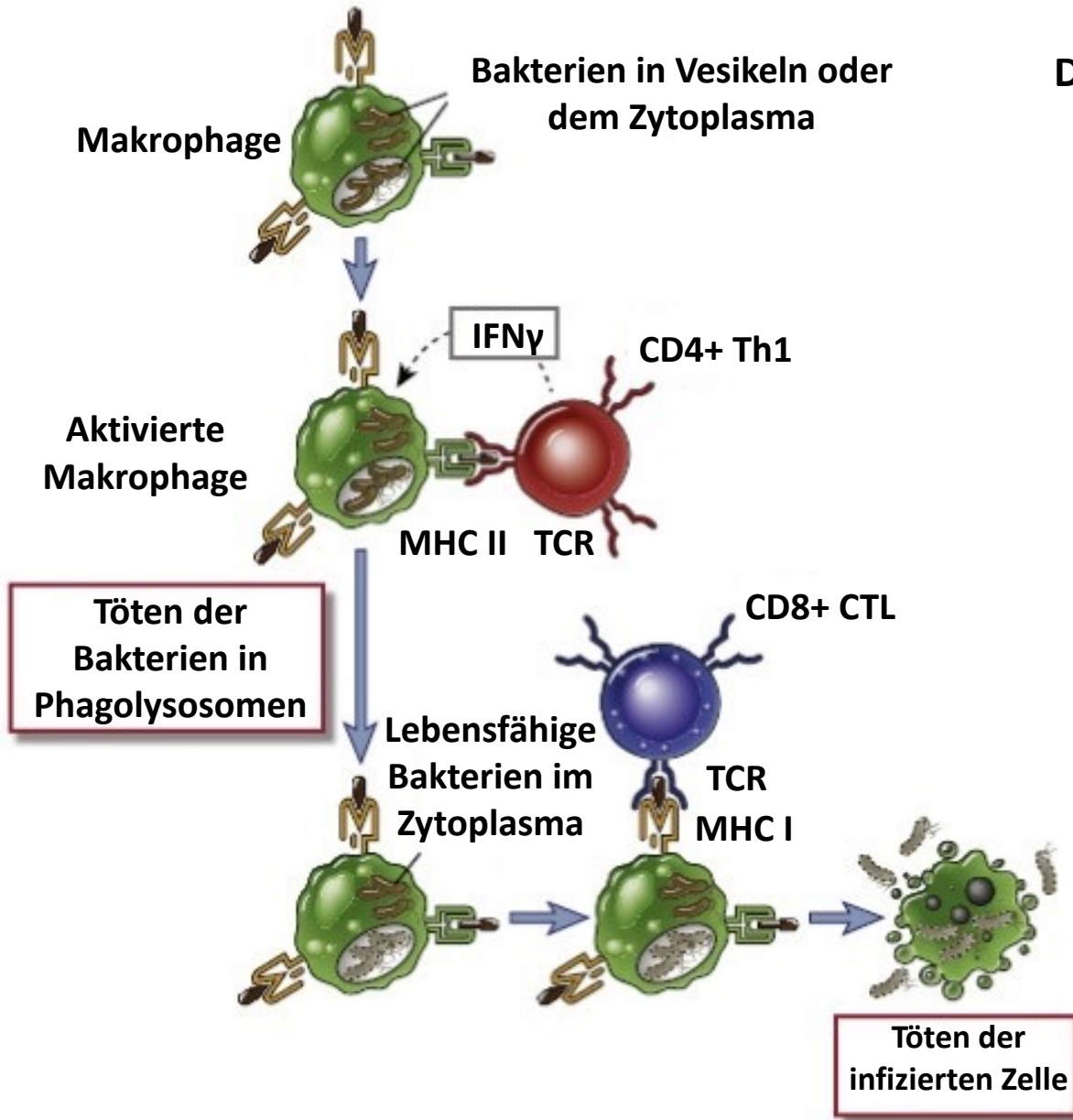
- **“Flucht” aus Vesikeln in das Zytoplasma** (z.B. *Shigella*, *Listeria*, *Francisella*)<sup>[20, 21.]</sup>
- **Hemmung der Phagolysosomreifung** (e.g. *Mycobacterium*, *Legionella*)<sup>[22.]</sup>
- **Überleben im Phagolysosom** (e.g. *Coxiella burnetii*, *Yersinia*)<sup>[23.]</sup>

Diese Bakterien können eine **chronische zelluläre Antwort** induzieren die auch naheliegende Gewebe beschädigen (siehe: Typ IV. Hypersensitivitätsreaktion, z.B. im Fall der Tuberkulose)



*Francisella tularensis* Bakterien in einer Maus Makrophage. Einige Zellen können in den Vesikeln, andere im Zytoplasma. (Scanning Elektronenmikroskopie)

# Immunantwort gegen intravesikulären Bakterien



**Detektion IZ Bakterien durch PRRs**

↓  
Produktion von **IL-12**

↓  
**Antigenpräsentation** für CD4+ T  
Helferzellen

↓  
Produktion von **IFN $\gamma$**

↓  
**Aktivierung der Makrophagen**

↓  
Töten der infizierten Zelle durch  
**CTL und NK Zellen**



# Intravesikuläre Pathogene und Kontakt-Antigene

## **Intrazelluläre Bakterien**

*Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium leprae*

*Listeria monocytogenes*

*Brucella abortus*

## **Intrazelluläre Fungi**

*Pneumocystis carinii*

*Candida albicans*

*Histoplasma capsulatum*

*Cryptococcus neoformans*

## **Intrazelluläre Parasiten**

*Leishmania* sp.

## **Intrazelluläre Viren**

Herpes simplex virus

Pocken

Masern

## **Kontaktantigene**

Picrylchloride

Haarfarbstoffe

Nickelsalze

Formaldehyd

Gift-Efeu

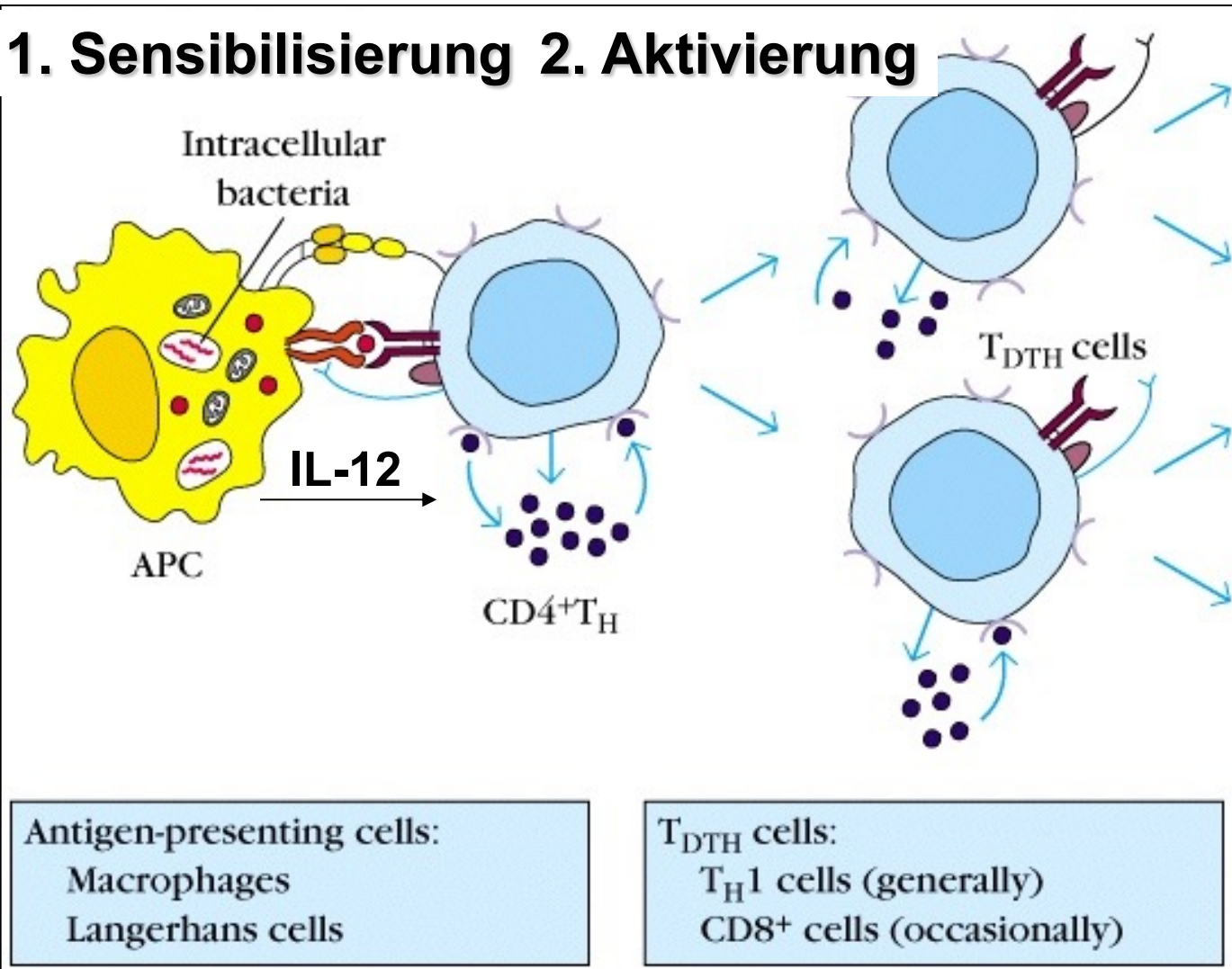
Gift-Eiche

# Phasen der Typ-IV Hypersensibilitätsreaktion

- **Sensibilisierungsphase**: dauert 1-2 Wochen nach dem Primärkontakt mit dem Antigen.  
APC (meistens Makrophagen oder Langerhans-Zellen) produzieren IL-12, um Th-Zellen zu induzieren.
- **Aktivierungsphase**: Th1-Aktivierung, Proliferation, manchmal CD8+ CTL-Aktivierung.
- **Effektorphase**: der sekundäre Antigenkontakt verursacht Th1-Gedächtniszell-Aktivierung, die Zytokine sezernieren (24h), und die dann Makrophagen aktivieren (Spitze in 48-72 Stunden).  
Nur 5% der Leukozyten sind T-Zellen, 95% sind unspezifisch.

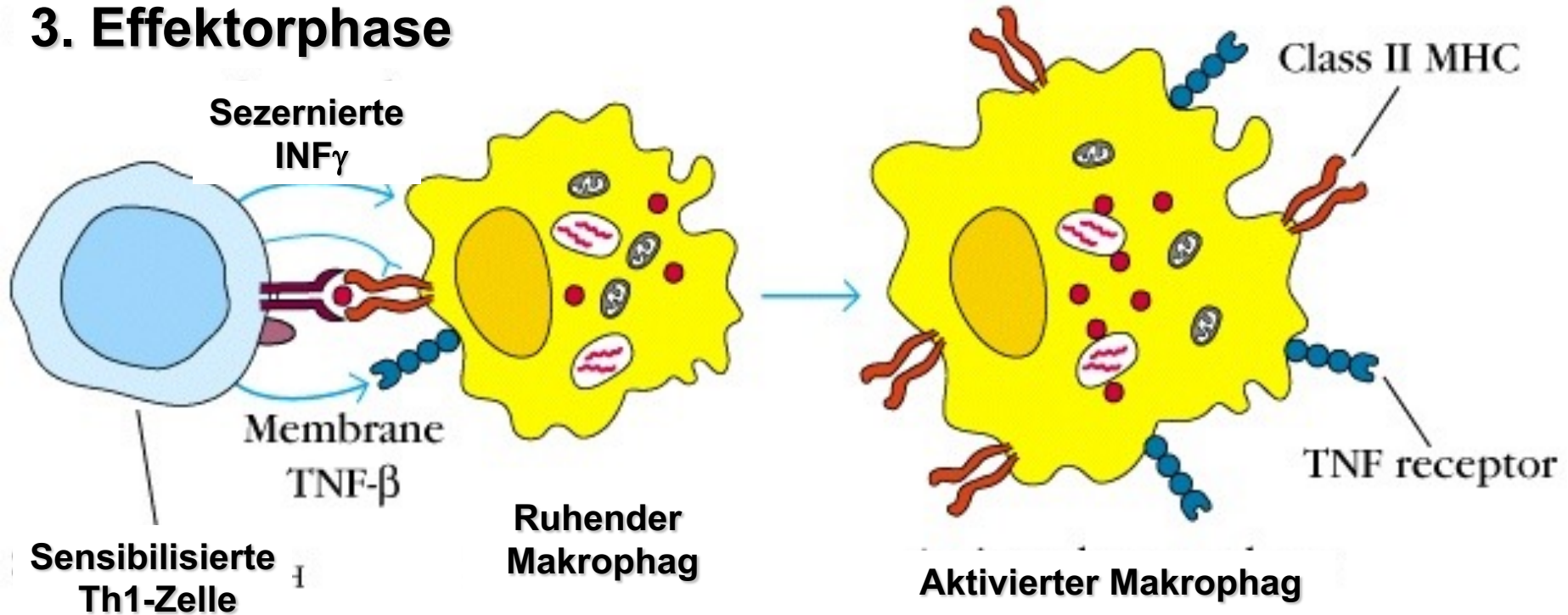
# 1. und 2. Phase der Reaktion vom verzögerten Typ (DTH)

## 1. Sensibilisierung 2. Aktivierung



# Nach dem zweiten Antigenkontakt

## 3. Effektorphase



### Th1-Produkte:

Cytokines:  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TNF}\beta$ , IL-2,  
IL-3, GM-CSF

Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

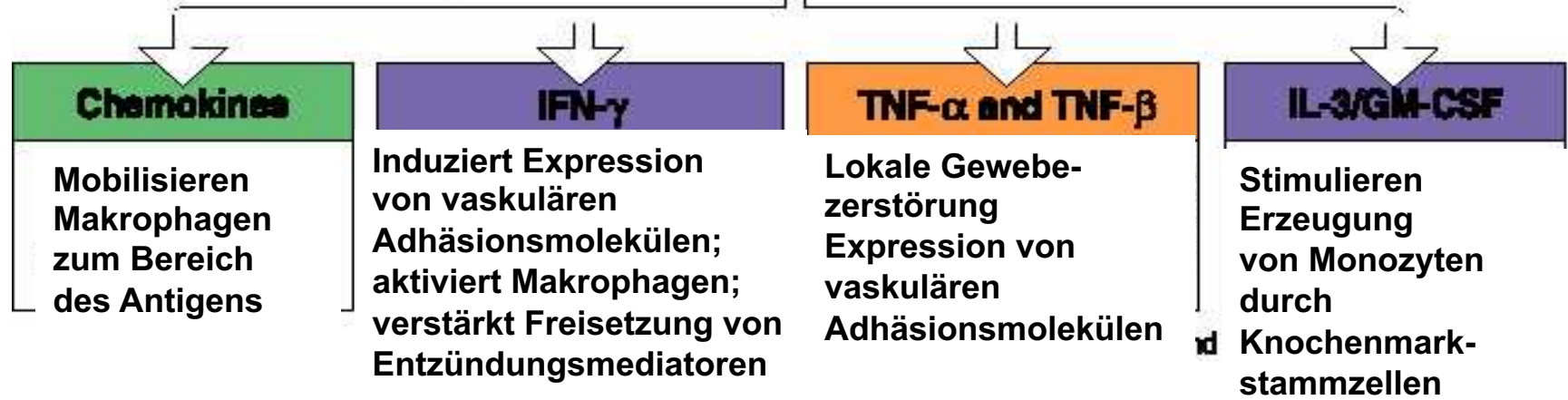
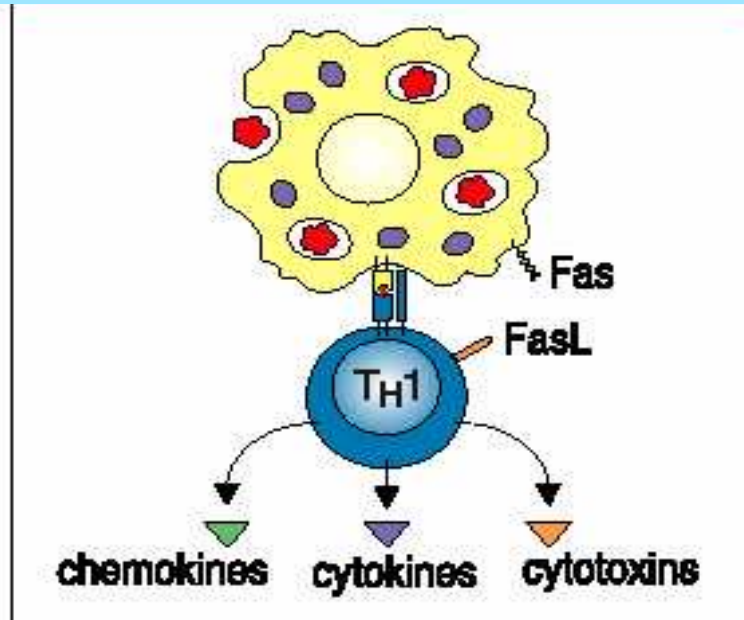
### Wirkungen der Makrophagenaktivierung:

- ↑ Class II MHC molecules
- ↑ TNF receptors
- ↑ Oxygen radicals
- ↑ Nitric oxide

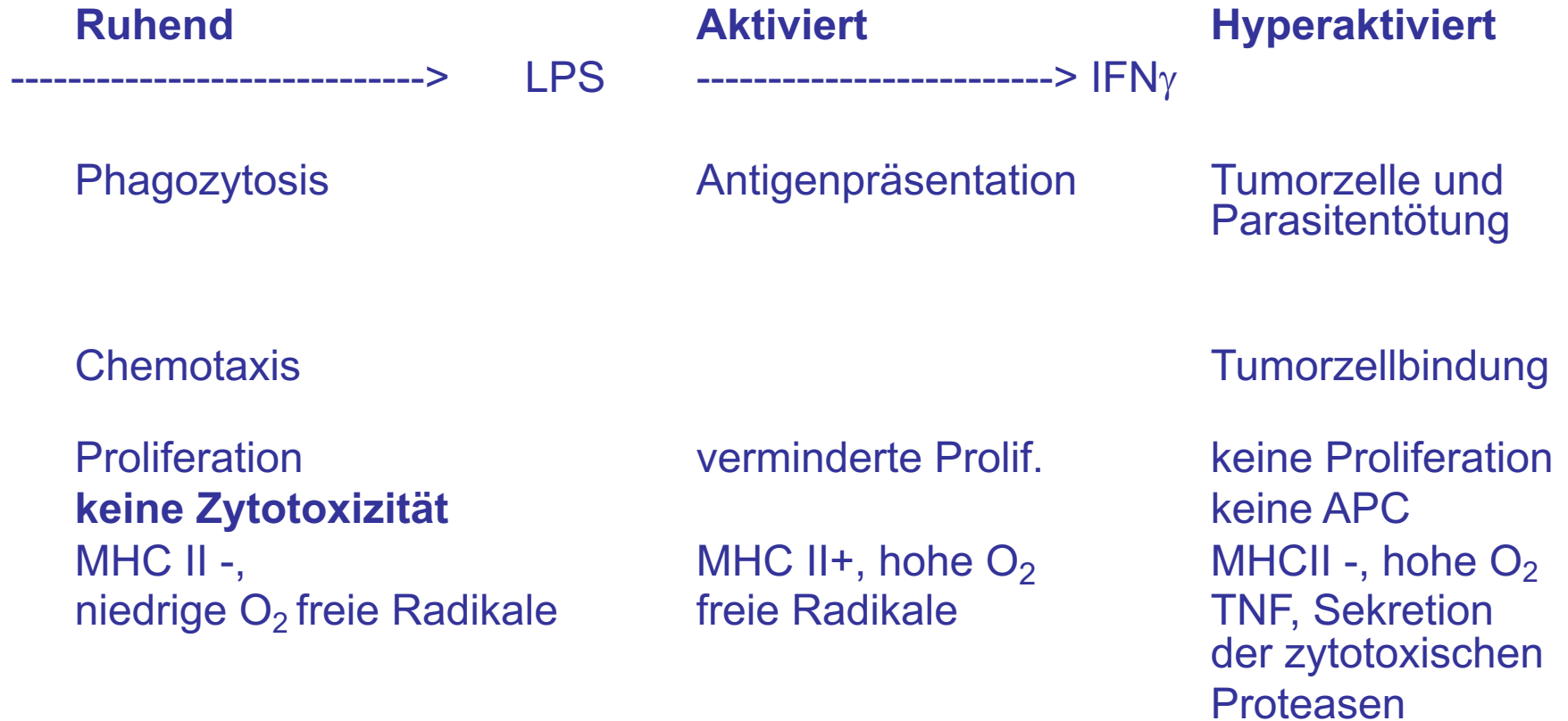
# Zytokine von Th1-Zellen

Figure 10.34

Antigen wird durch Gewebemakrophagen prozessiert und stimuliert Th1-Zellen



# Aktivierungsphasen der Makrophagen



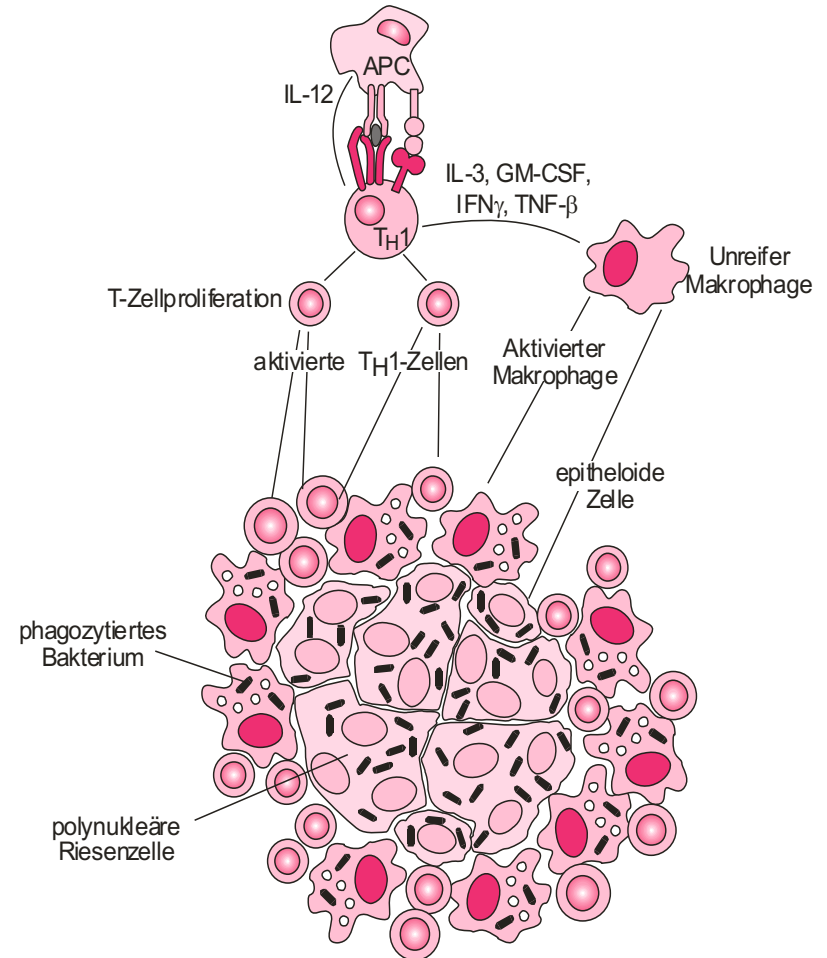
# 4. Phase der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV = DTH)

**Granulomatous Reaktion:** wenn intravesikuläre Krankheitserreger in den Zellen überleben (persistieren), lösen eine verlängerte DTH-Antwort aus – **chronische Infektion**

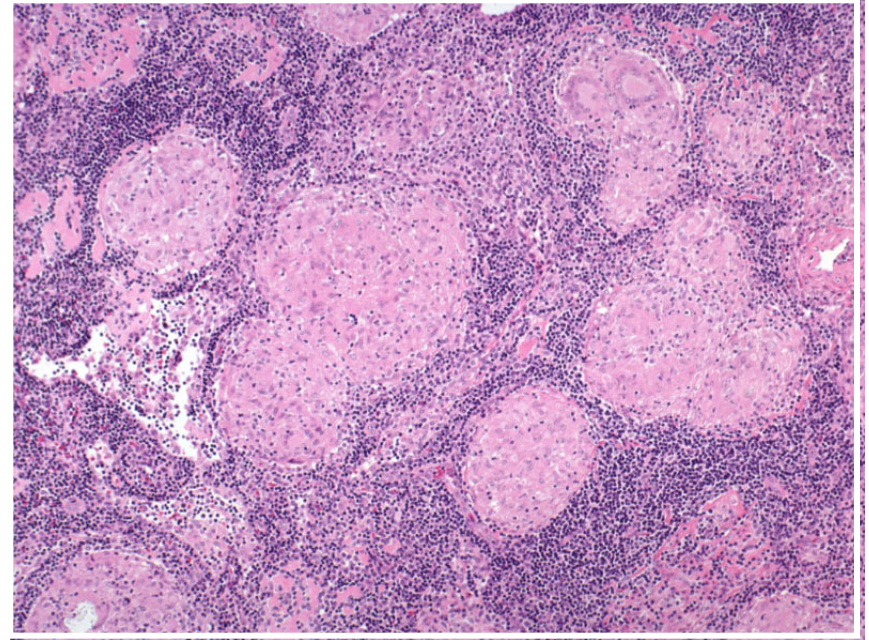
→ die ununterbrochene Makrophagenaktivierung durch kontinuierliches Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion führt zur Entstehung eines **Granuloms (Knötchens)**.

Riesenzelle, epitheloide Zelle  
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

## Struktur eines Granuloms

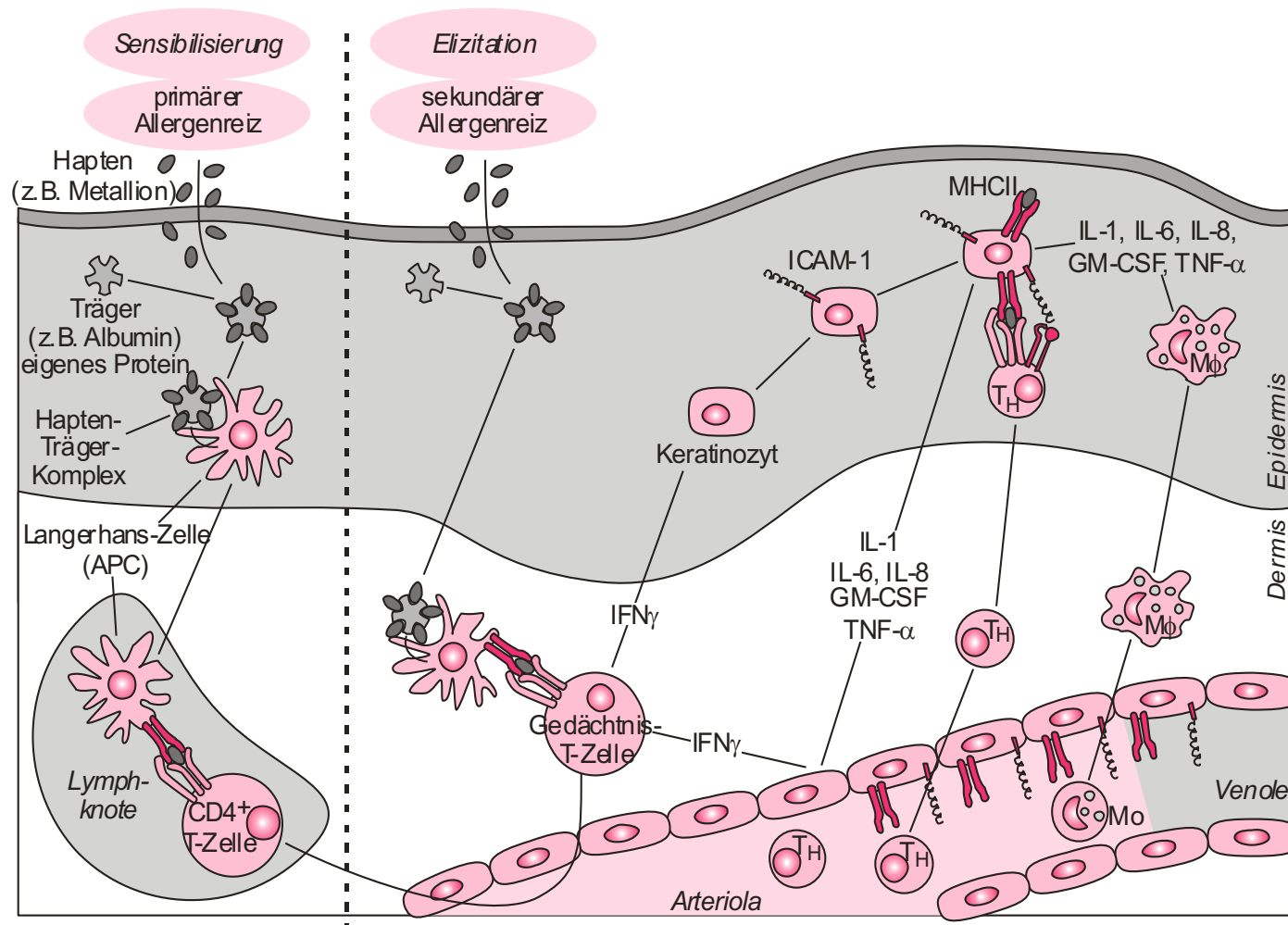


# Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose



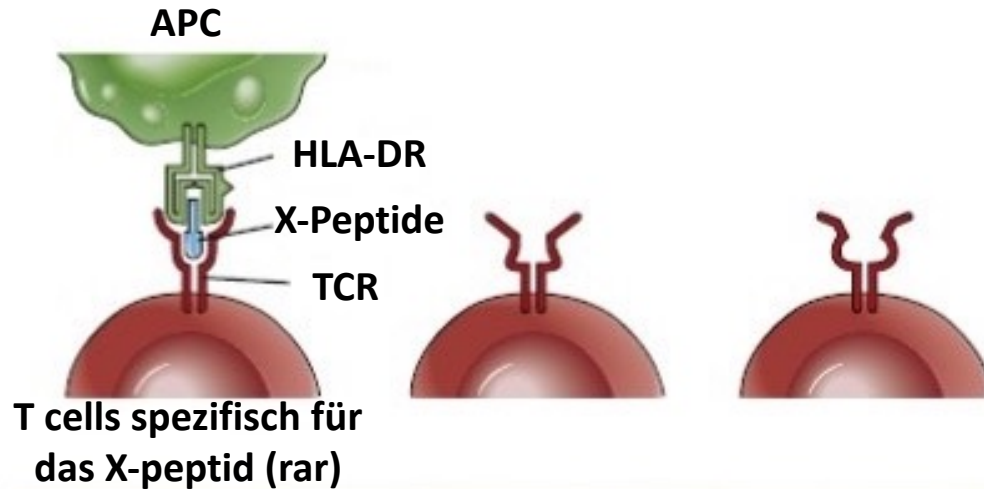


# Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion



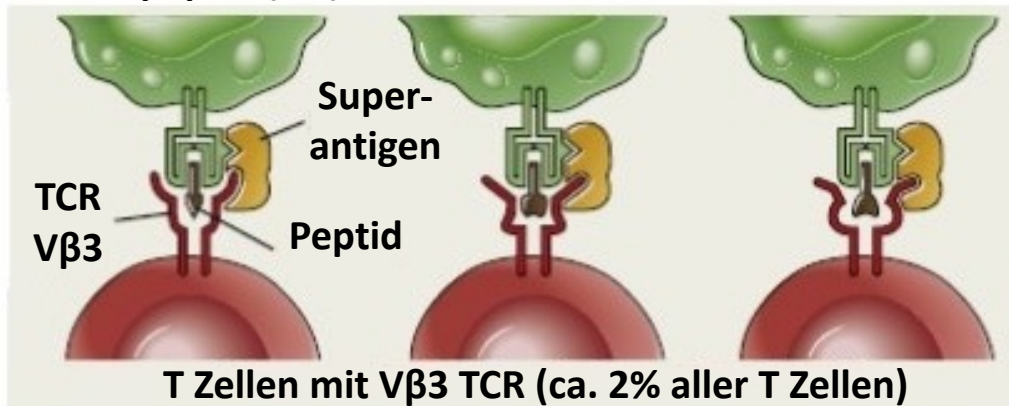
# Superantigene

Normale Antigen-  
präsentation



Nur T Zellen die das  
präsentierte X-Peptid  
erkennen werden  
aktiviert

Binden eines  
Superantigens an  
den TCR-MHC  
Komplex in T Zellen  
mit V $\beta$ 3 TCR



T Zell aktivierung  
unabhängig vom  
erkannten Antigen,  
Zytokinsturm, Schock

Einige Pathogene (wie *Staphylococcus aureus*) produzieren Toxine (Superantigene) die **viele T Zellen** über einen **nicht-spezifischen Weg aktivieren** können (evtl. bis zu 20% aller T Zellen gleichzeitig<sup>[15.]</sup>). Diese Zellen produzieren inflammatorische Zytokine in großen Mengen die zu einem Kreislaufschock führen. (Toxic shock syndrome<sup>[16.]</sup>)