

**Molekulare Mechanismen der Pathogenese
bei Infektionskrankheiten**

**Angeborene und erworbene
Immunantwort**



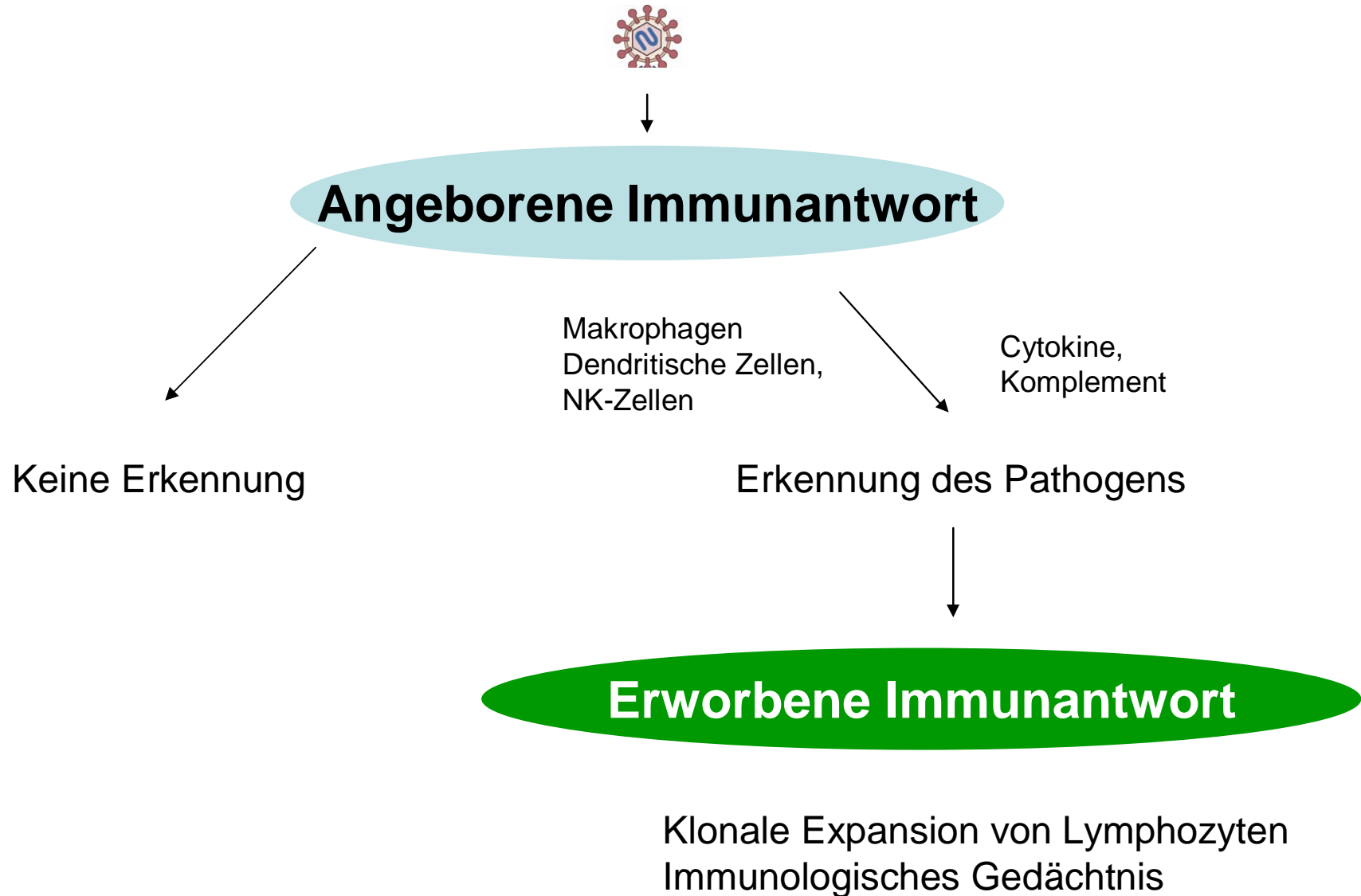
Hans-Georg Kräusslich

Abteilung Virologie, Hygiene Institut

INF 324, 4.OG

<http://www.virology-heidelberg.de>

Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunantwort



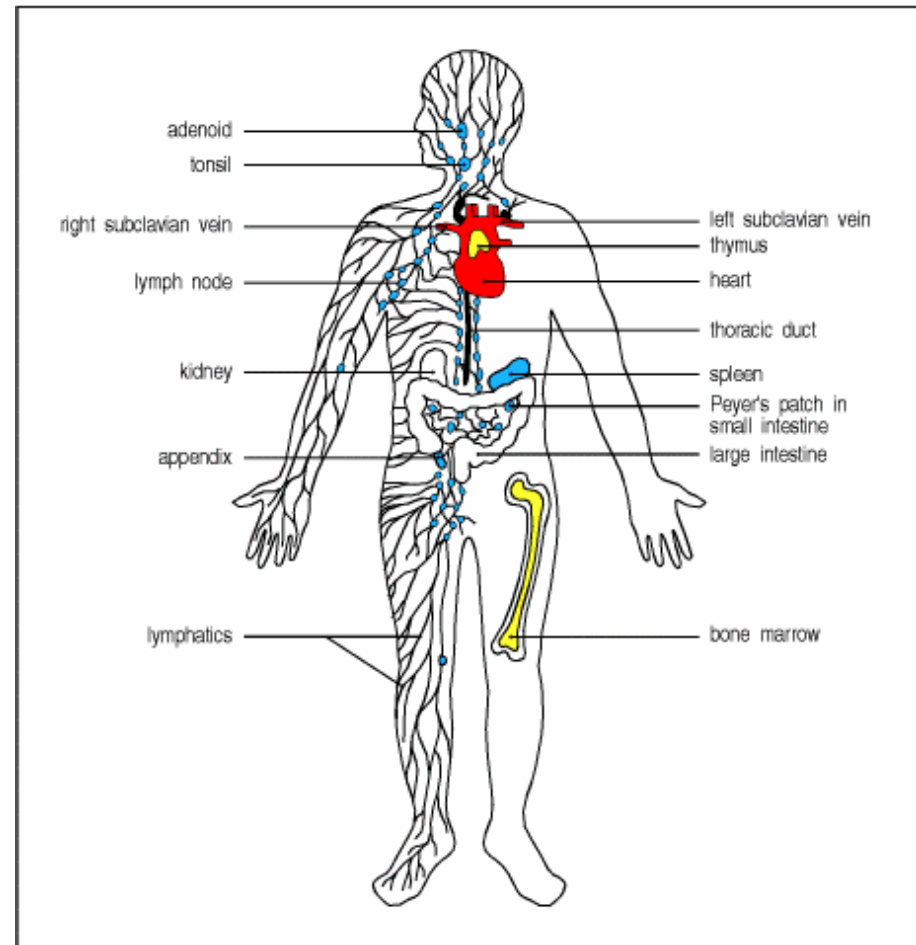
Lymphorgane im menschlichen Körper

Zentrale Lymphorgane: Thymus, Knochenmark

Differenzierung der Lymphozyten

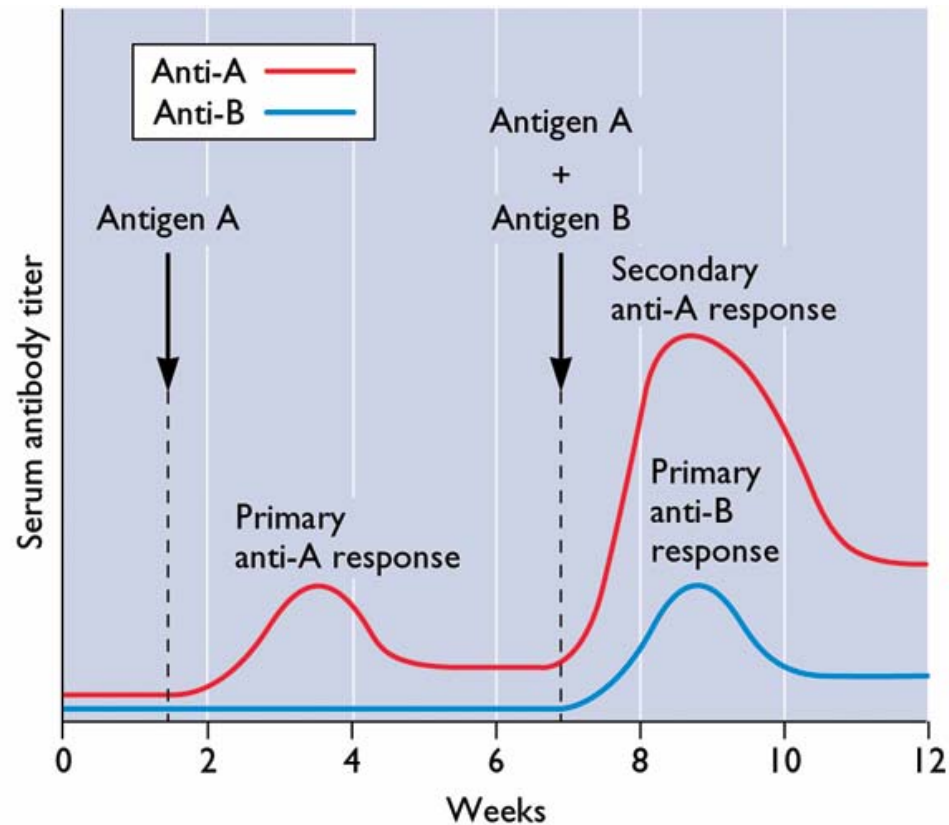
Periphere Lymphorgane: Lymphknoten, Milz, Rachenmandeln, Peyer's patches, Schleimhaut

Aktivierung der Lymphozyten durch
Antigen



Merkmale der erworbenen Immunantwort:

- Selbst-limitierend
- Antigen-spezifisch
- Immunologisches Gedächtnis



From A. K. Abbas et al., *Cellular and Molecular Immunology* (The W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa., 1994), with permission.

Flint et al., Principles of Virology 2004

Zwei Säulen der erworbenen Immunantwort

Humorale Immunantwort

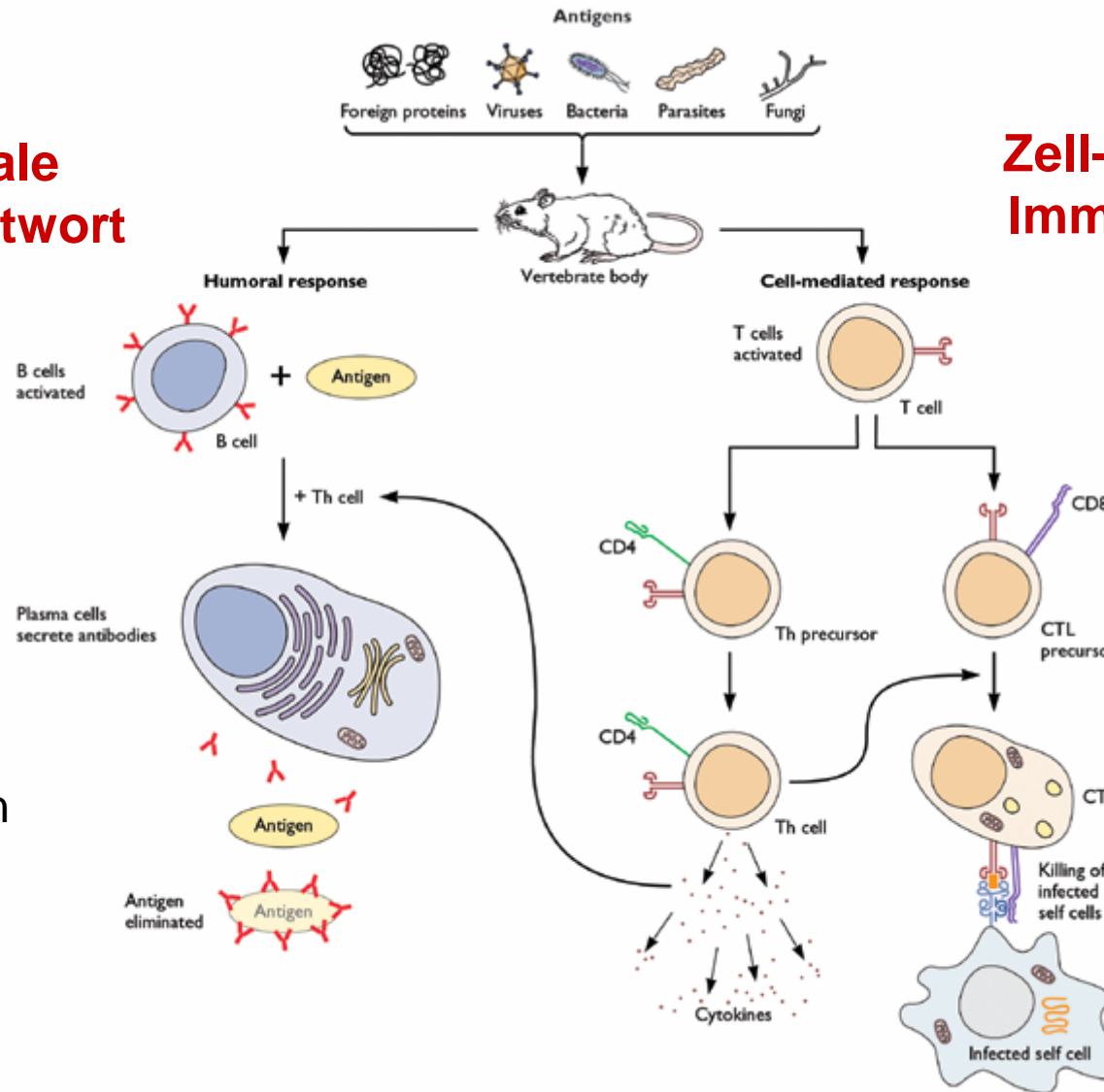
Zell-vermittelte Immunantwort

B-Zellen

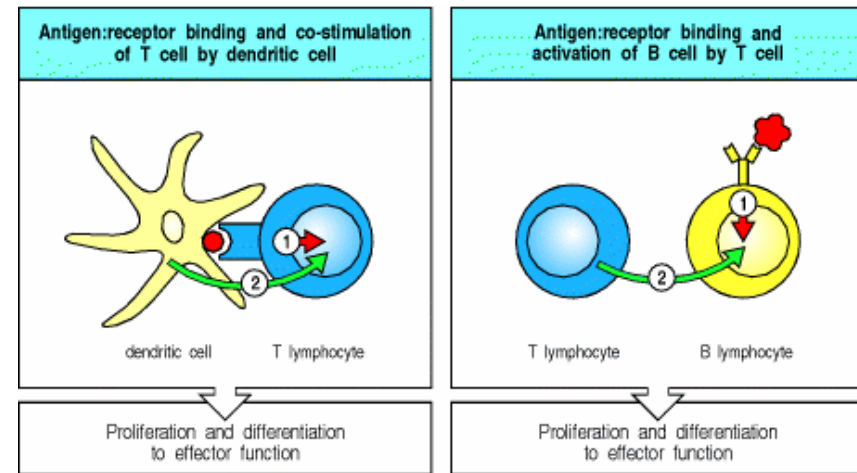
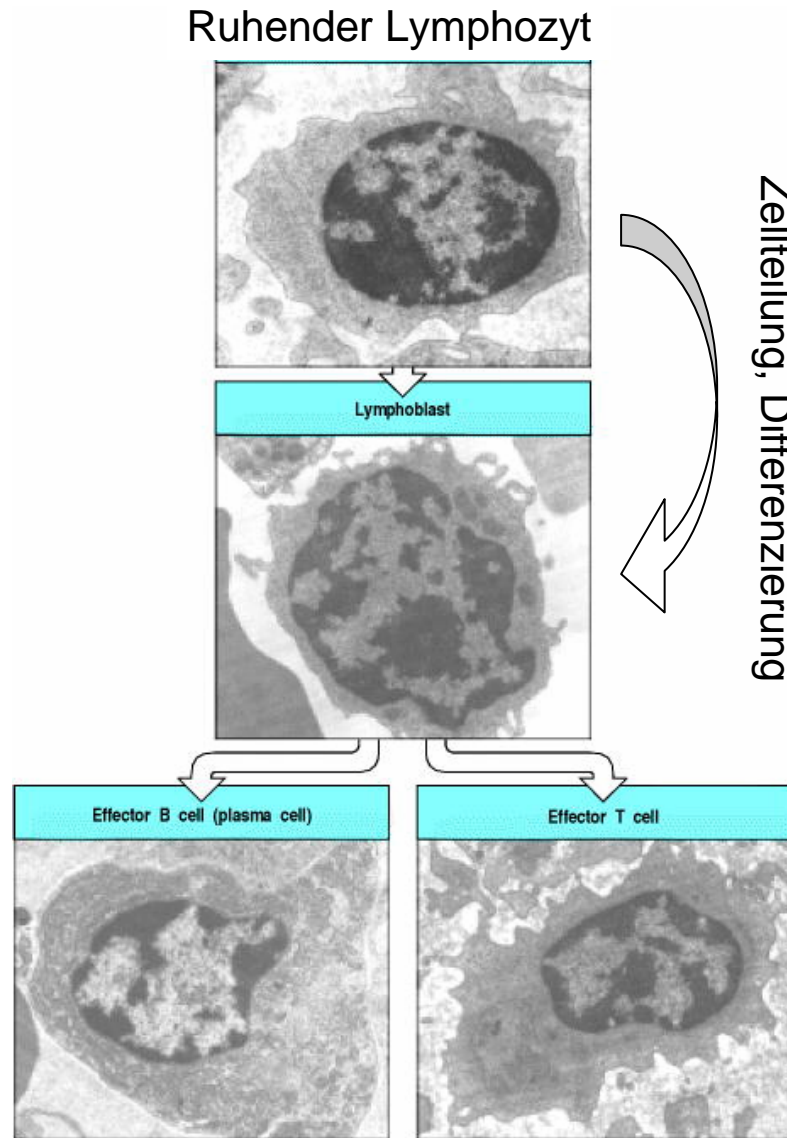
produzieren
Antikörper

T-Zellen

Sekretieren
Zytokine
Töten infizierte
Zellen



Aktivierung von B- und T-Lymphozyten

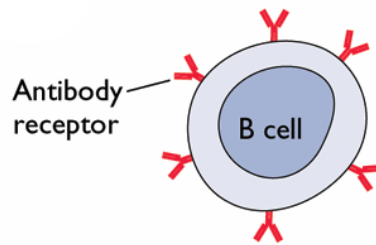


Aktivierung von Lymphozyten erfordert **zwei Signale**: Kontakt mit Antigen und mit anderen Zellen des Immunsystems

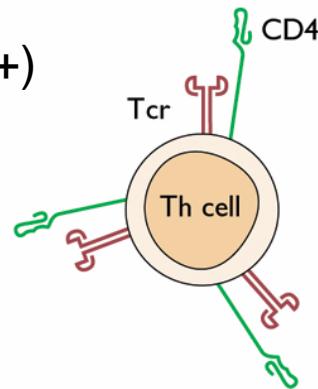
Lymphozyten tragen Antigen-spezifische Rezeptoren

Diversität entsteht durch somatisches Gen-Rearrangement

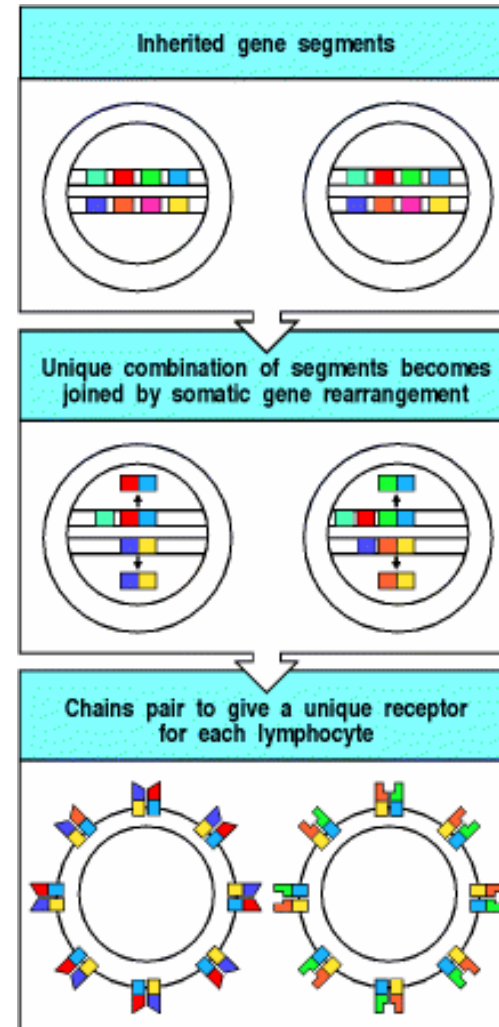
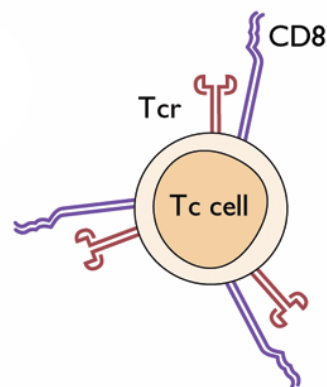
B-Zelle
Erkennt Antigen



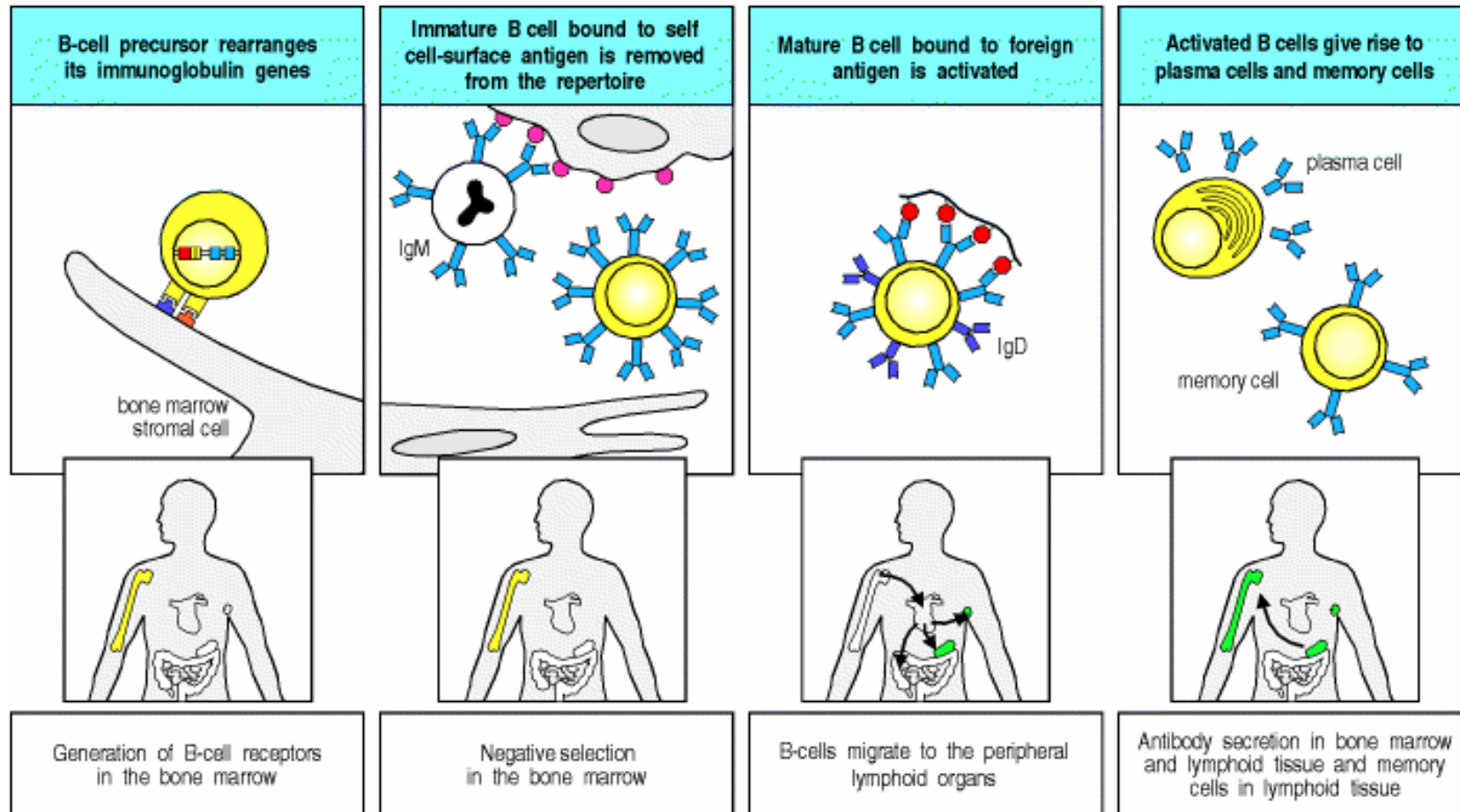
T-Helferzelle (CD4+)
Erkennt Antigen
Präsentiert von MHC-II



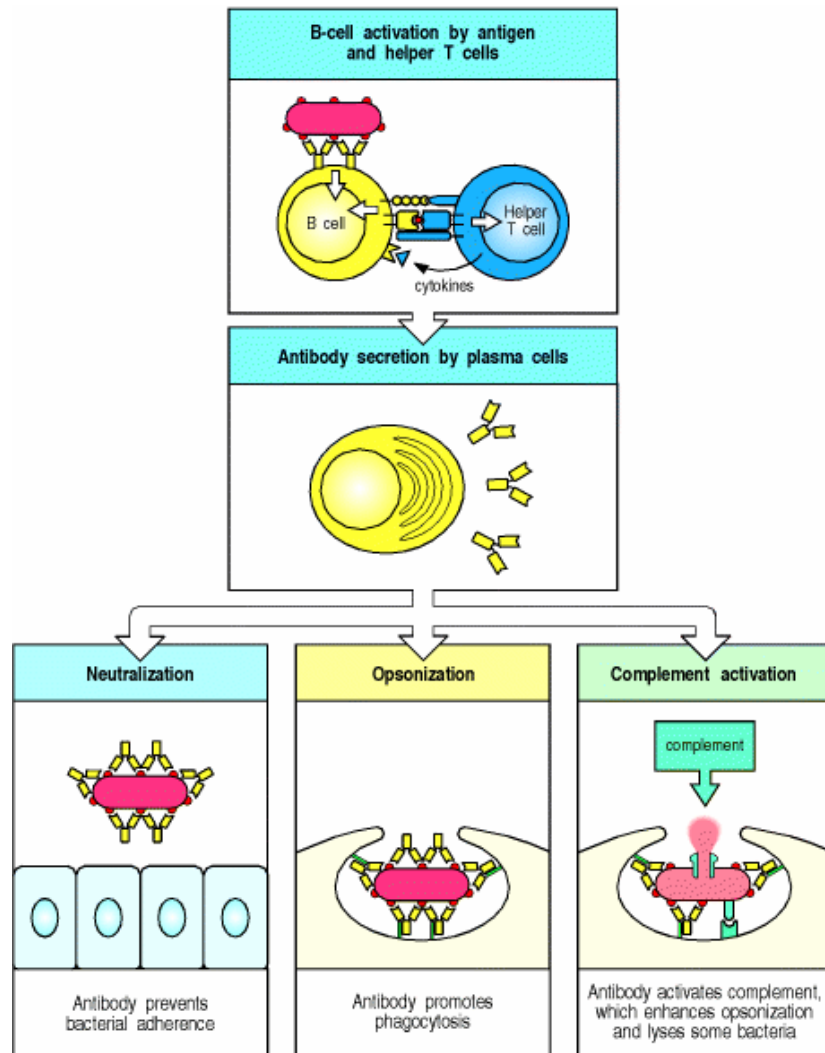
Zytotoxische
T-Zelle (CD8+)
Erkennt Antigen
Präsentiert von MHC-I



Entwicklung von B-Zellen



Verschiedene Funktionen von Antikörpern in der Immunabwehr



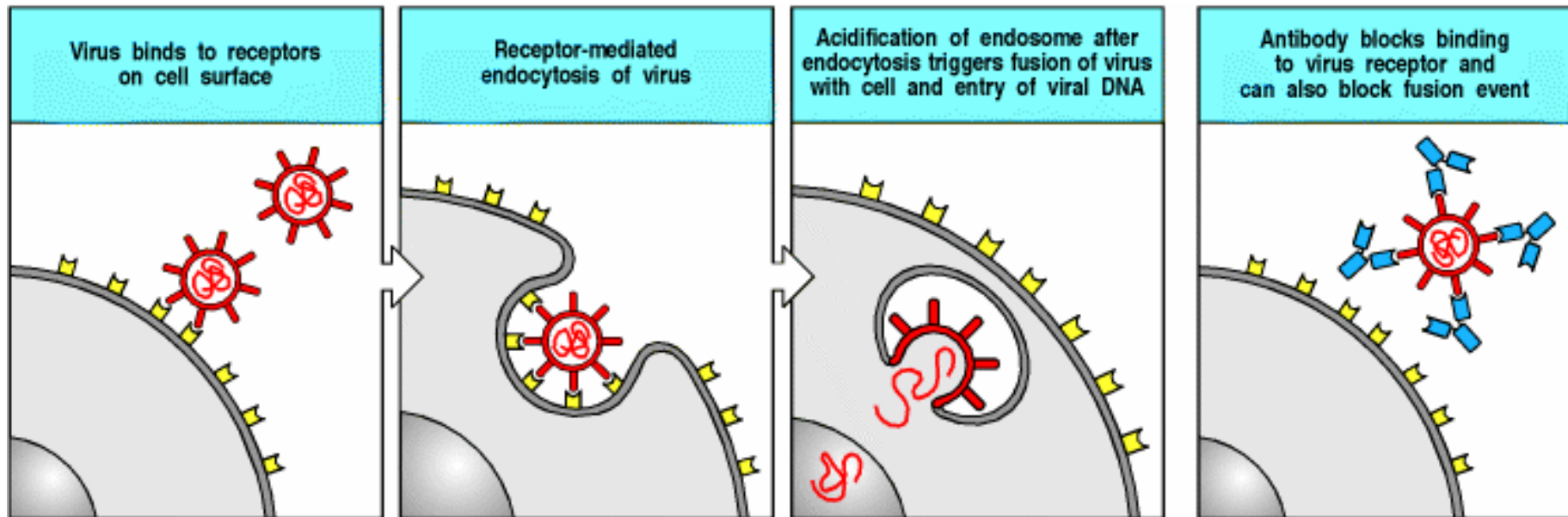
Neutralisierung toxischer Antigene

Neutralisierung extrazellulärer Viren und Bakterien

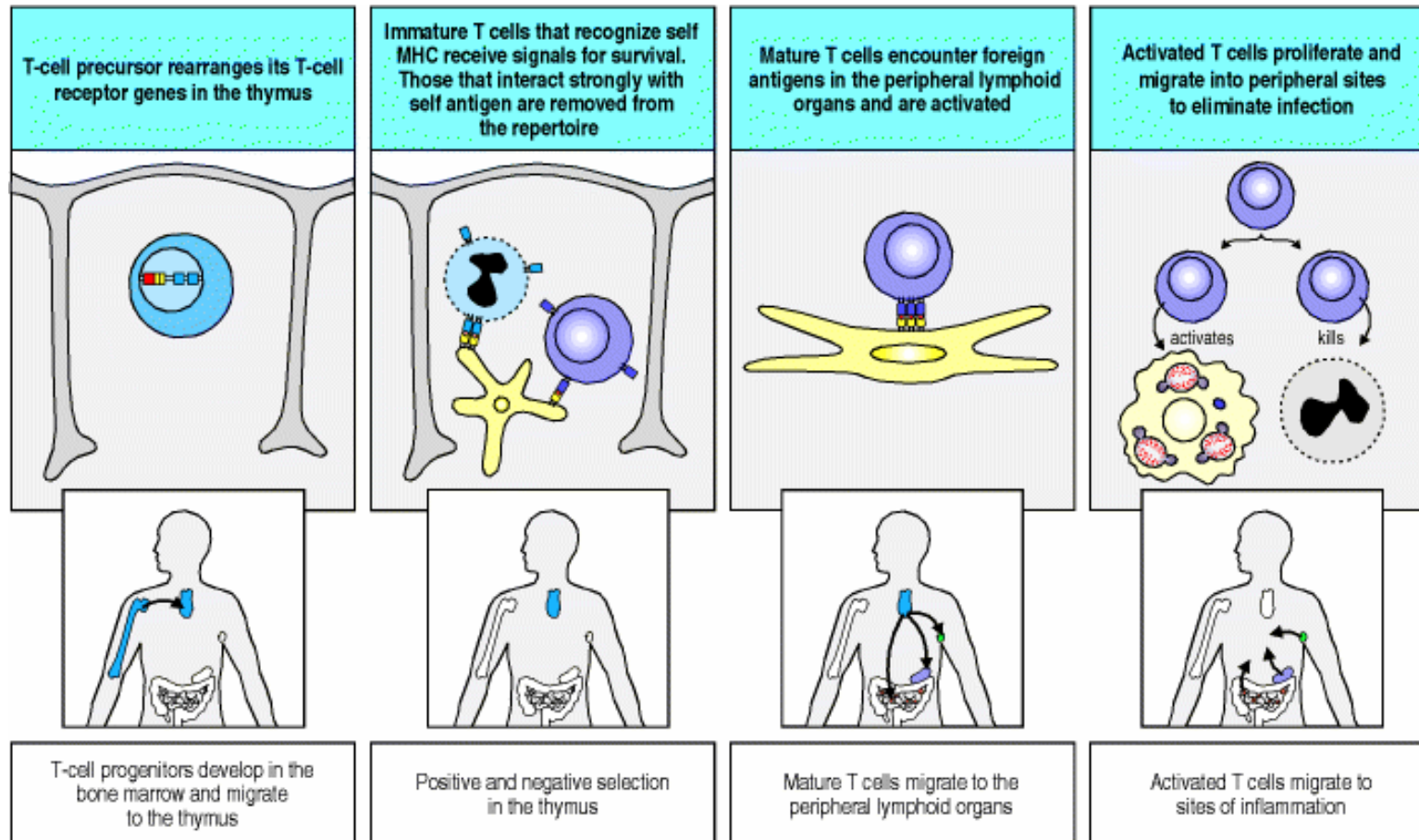
Verhindert Rezeptorbindung
Markiert Pathogen für Phagozytose (Opsonisierung)

Aktivierung des Komplementsystems
durch Antigen-Antikörper-Komplexe

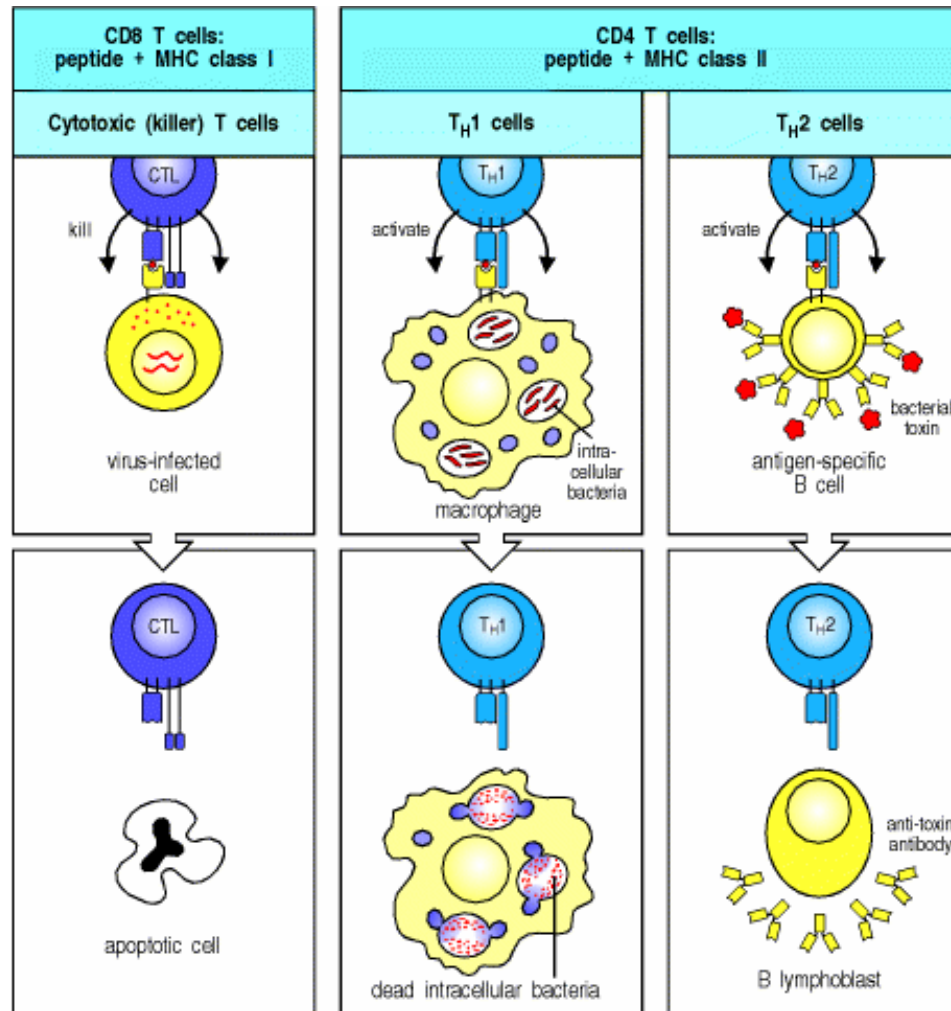
Neutralisierende Antikörper blockieren Virusinfektionen



Entwicklung von T-Zellen



Drei Klassen von Effektor-T-Zellen spezialisiert auf verschiedene Antigene

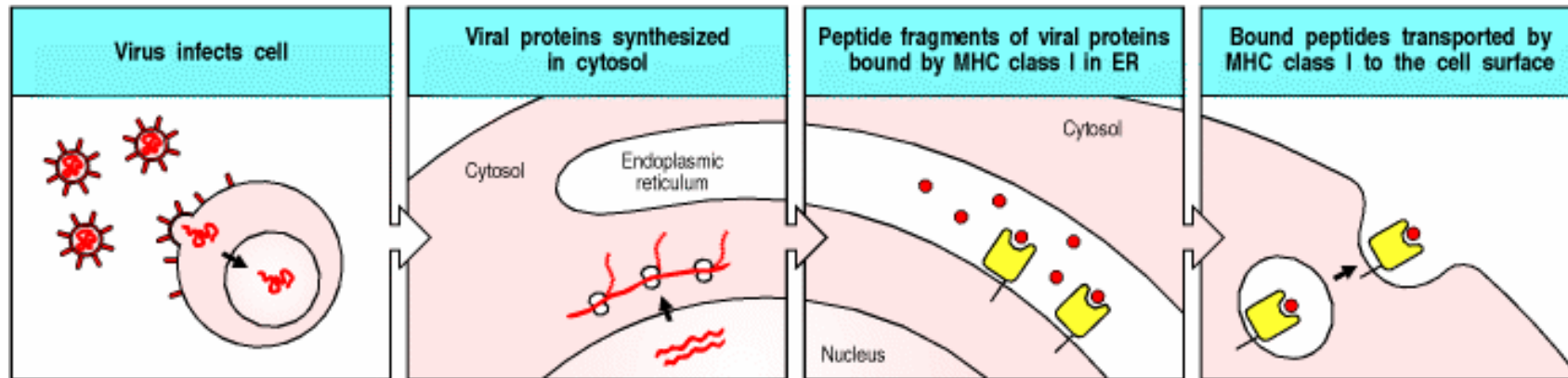


Zerstörung der
Zielzelle

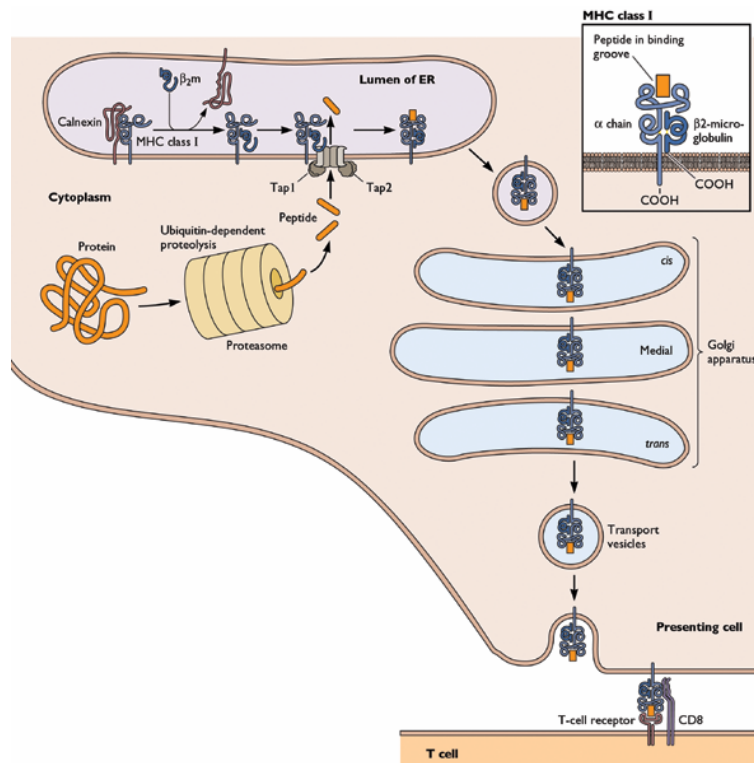
Aktivierung von
Makrophagen

B-Zell-Differenzierung
Ig-Produktion

Virus-infizierte Zellen präsentieren virale Antigene komplexiert an MHC-I auf der Zelloberfläche



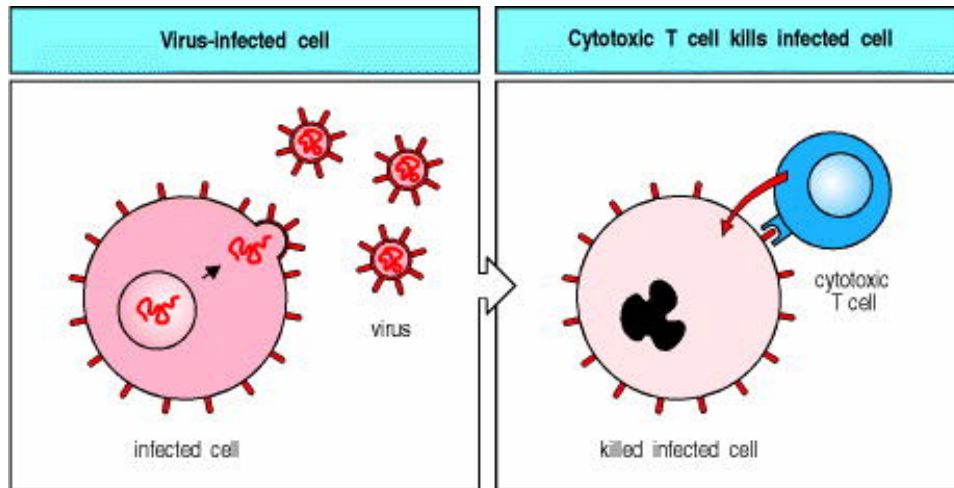
Janeway et al., Immunobiology 2001



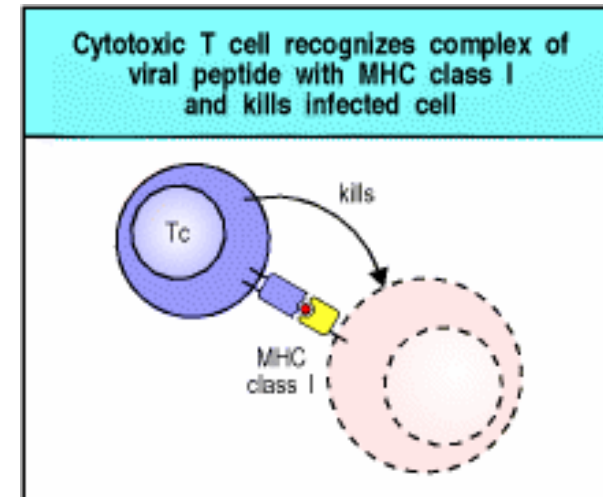
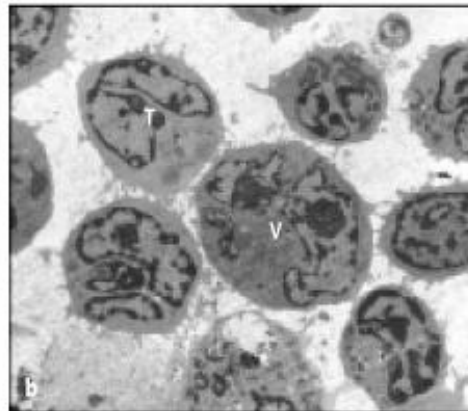
Adapted from D. Male et al., *Advanced Immunology*, 3rd ed. (Mosby, St. Louis, Mo., 1996).

MHC-Klasse I Präsentation erfordert endogene Synthese und Degradation des Antigens, Transport von Peptiden in das ER, dann Beladung von MHC-I und Transport zur Zelloberfläche

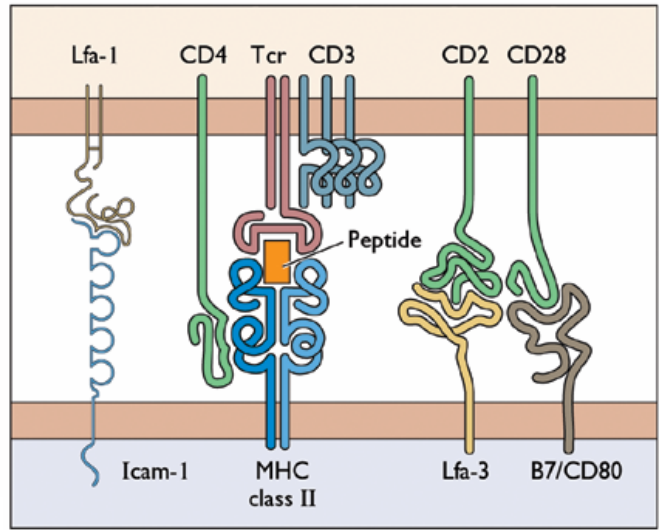
Zytotoxische T-Zellen erkennen und zerstören Virus-infizierte Zellen



CHO-Zelle infiziert mit Influenzavirus

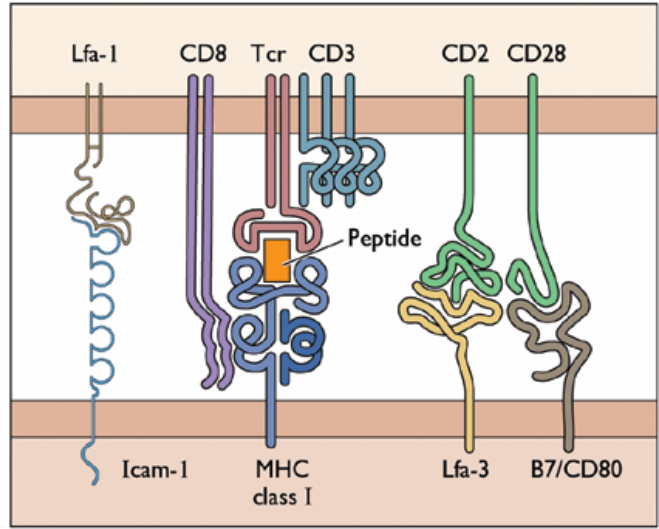


Co-stimulatorische Oberflächenmoleküle auf T-Zellen



T-Helferzelle
(CD4+)

Antigen-präsentierende Zelle
(MHC-II)



Zytotoxische T-Zelle
(CD8+)

Infizierte Zielzelle
(MHC-I)

T-Helferzellen (CD4+): Th1 und Th2 Antwort

Unreife CD4+ T-Helferzelle
+ MHC-II positive, Antigen-präsentierende Zelle

Differenzierung

Th1

IL-2
IL-12
IFN γ

Zell-vermittelte
Immunantwort

*Zytokinsekretion und
Zytolyse*

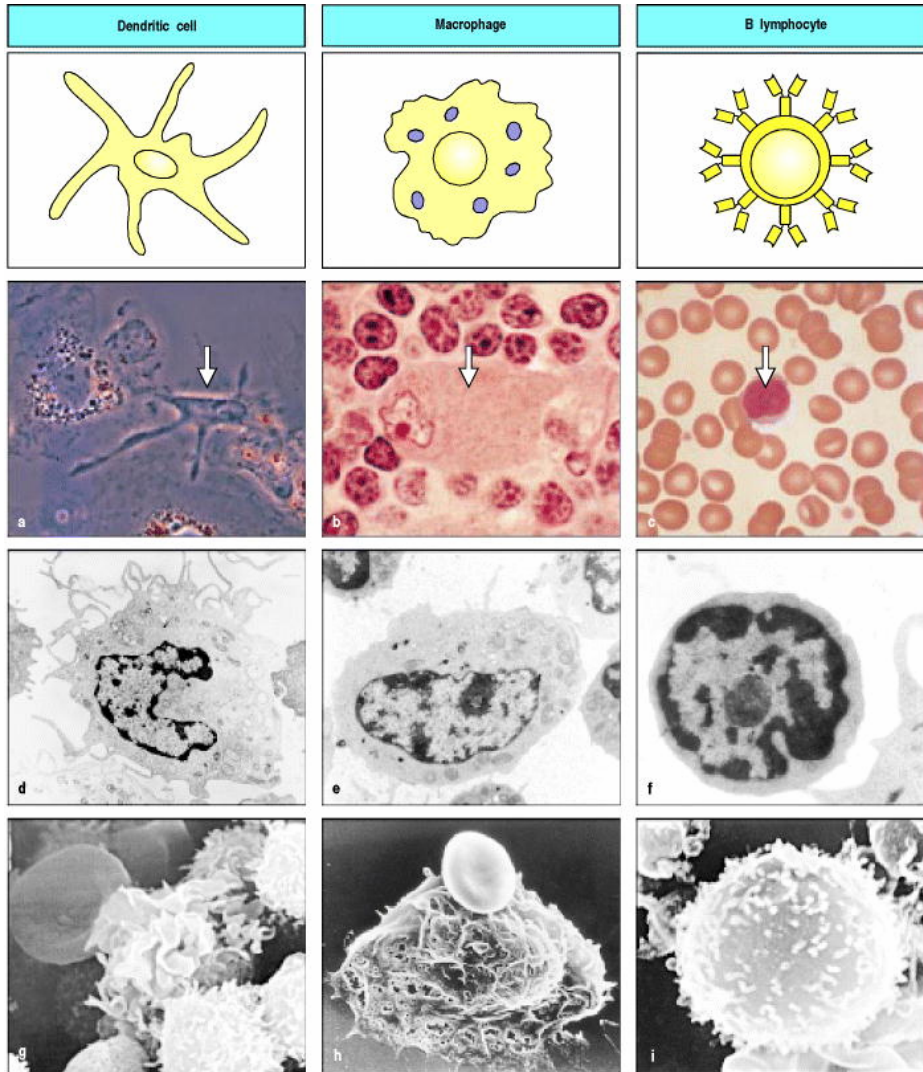
Th2

IL-4
IL-5
IL-10

Humorale
Immunantwort

*B-Zellaktivierung
und AK-Produktion*

Professionelle Antigen-präsentierende Zellen



Dendritische Zelle

Antigen-Aufnahme:

Makropinozytose, Phagozytose,
Virusinfektion

Peptide, virale Antigene, Allergene

Makrophage

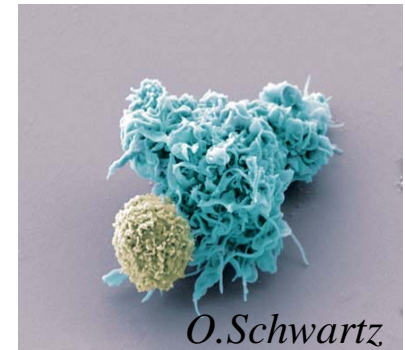
Antigen-Aufnahme: Phagozytose,
Virusinfektion

Intra- und extrazelluläre Pathogene

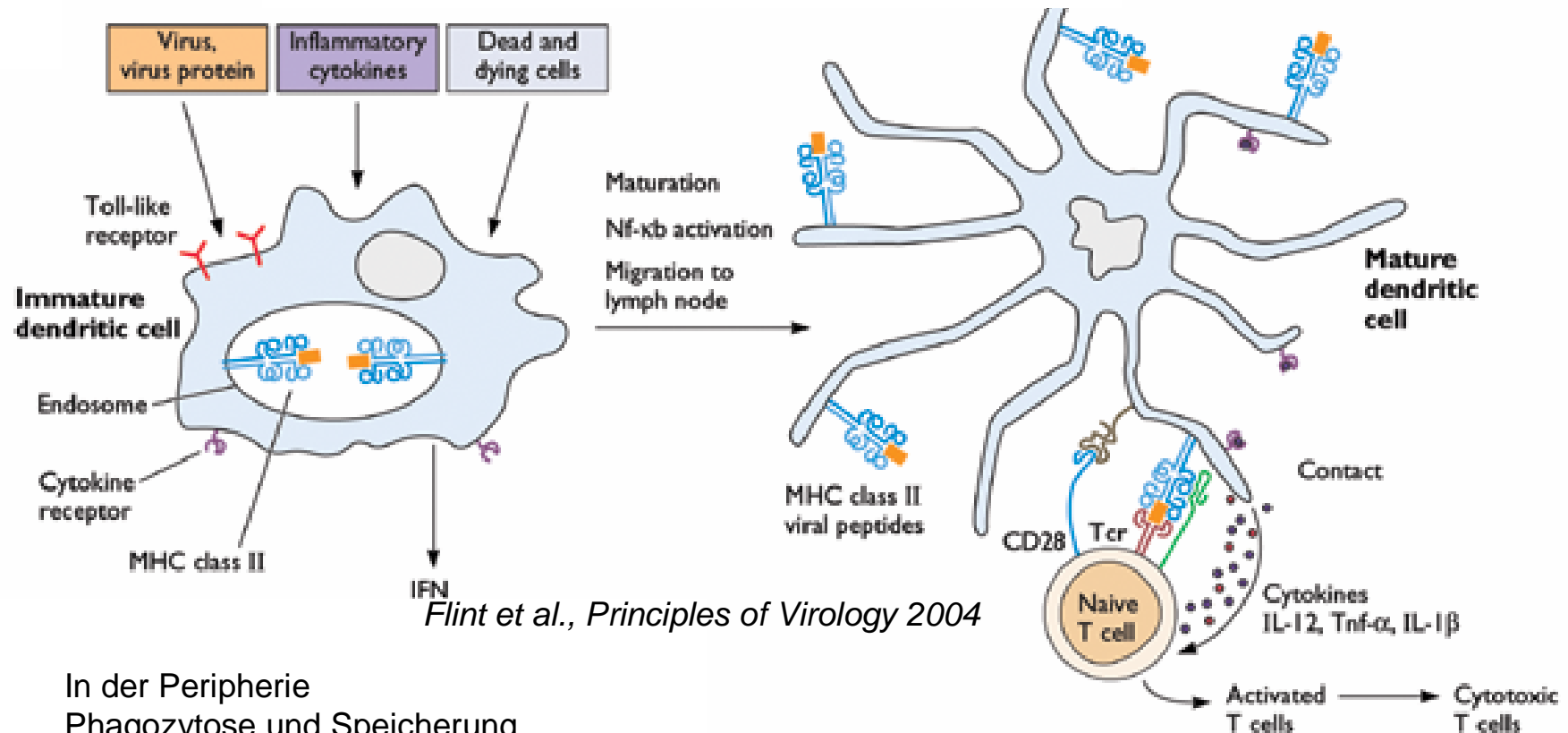
B-Zelle:

Antigen-Aufnahme: Antigen-
spezifischer Rezeptor (Ig)
lösliche Antigene, Toxine, Viren

Dendritische Zellen



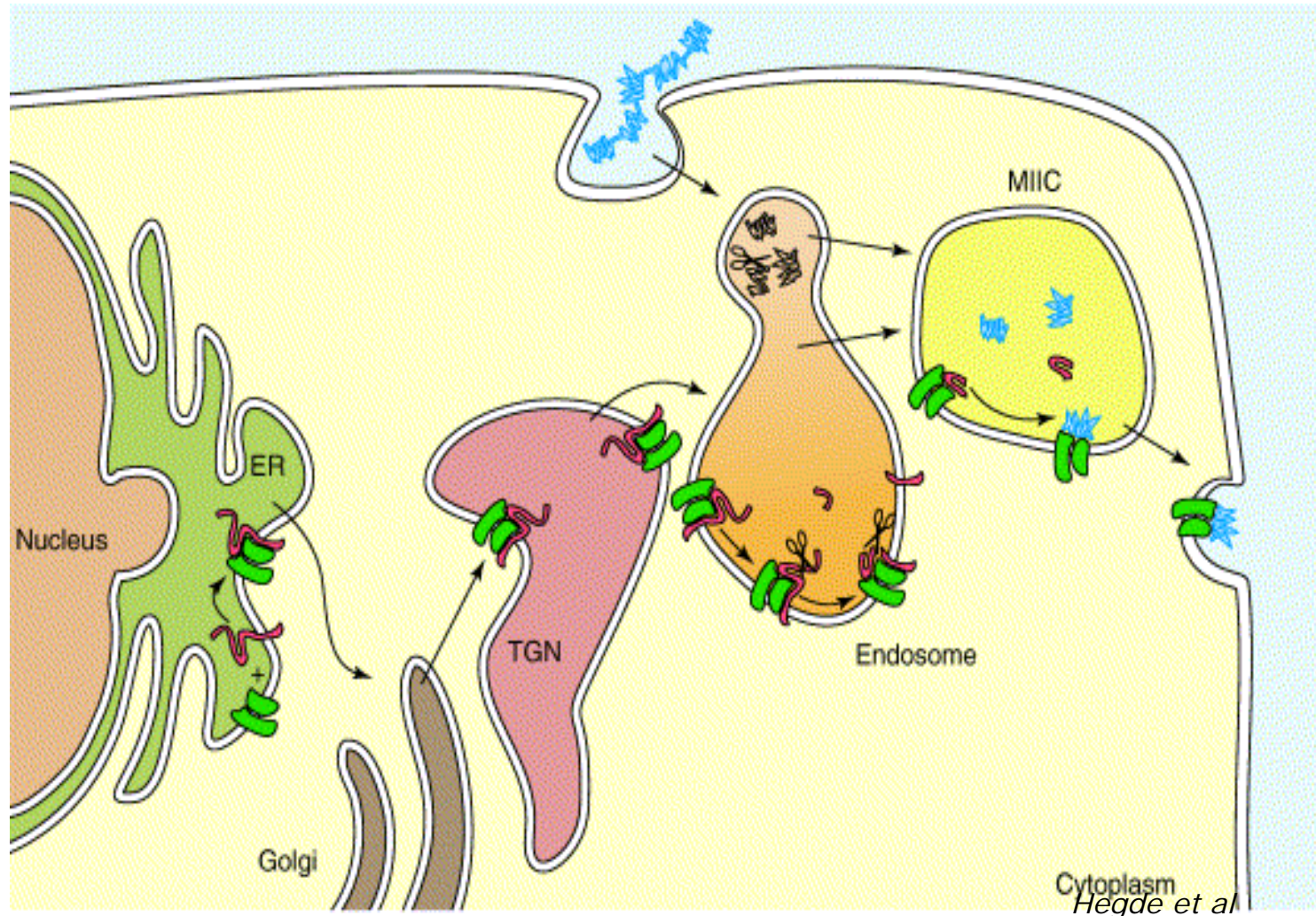
Bindung von Zytokinen oder Pathogen-Produkten
> Reifung



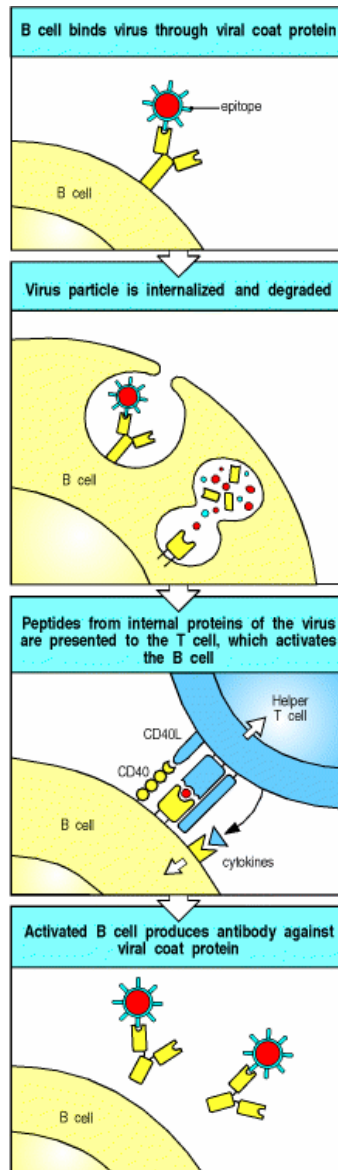
In der Peripherie
Phagozytose und Speicherung
extrazellulärer Proteine
Tragen Zytokin-Rezeptoren und Toll-
like Rezeptoren

Wandern zum Lymphknoten
Prozessierung der aufgenommenen Antigene
MHC-II Präsentation, Aktivierung naiver T-Zellen
Sekretion von Zytokinen

Präsentation extrazellulärer Antigene durch MHC-II

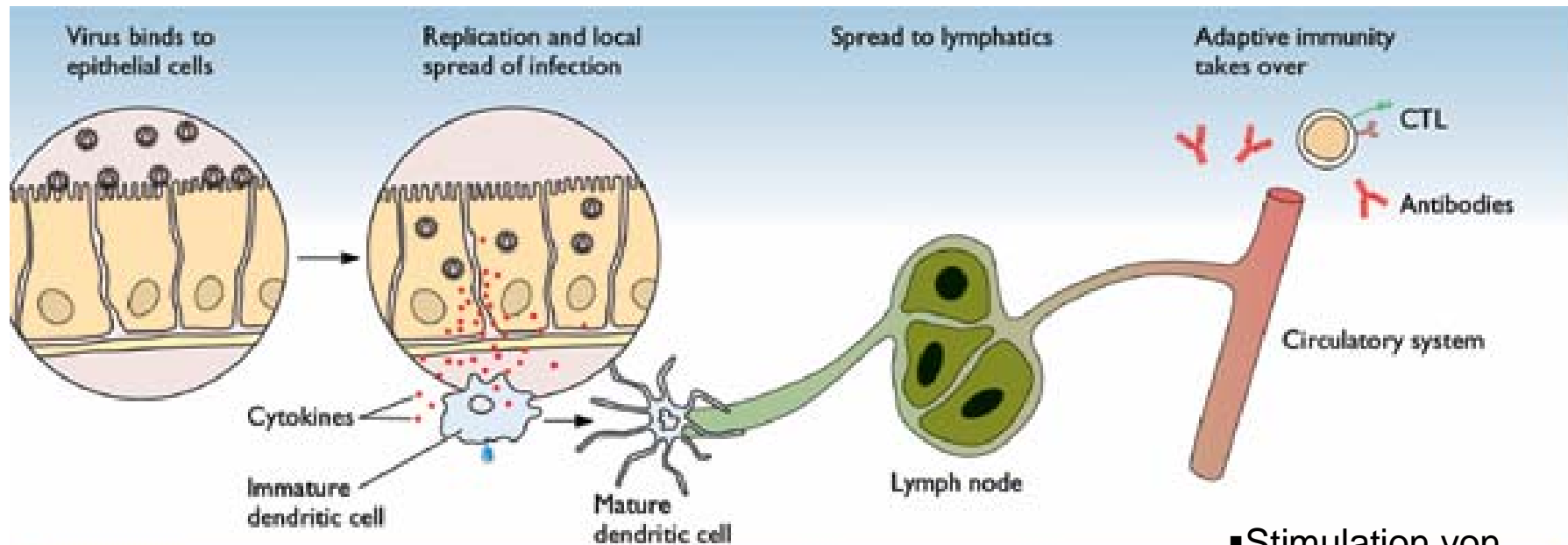


T-Helferzellen aktivieren B-Zellen mit gleicher Antigen-Spezifität



- Virus-spezifische B-Zelle erkennt Epitop auf der Virusoberfläche
- Virus wird internalisiert und abgebaut
- Virale Peptide werden im Komplex mit MHC-II an der Zelloberfläche präsentiert
- T-Helferzelle erkennt MHC-II-Peptid-Komplex
- T-Helferzelle aktiviert B-Zelle
- B-Zelle produziert Antikörper gegen virales Oberflächenprotein

Stadien der Infektion und Immunabwehr



Zytokin
-produktion

Dendritische Zellen
nehmen Antigen auf
Aktivierung
Dendritischer Zellen

Dendritische Zellen
reifen

- präsentieren MHC-II-Antigen-Komplexe
- wandern zum Lymphknoten
- Aktivieren naive T-Zellen

- Stimulation von Th1-Antwort
- Zytotoxische T-Zellen,
- Antikörper und Makrophagen eliminieren Virus
- Etablierung von Gedächtnis-T-Zellen