

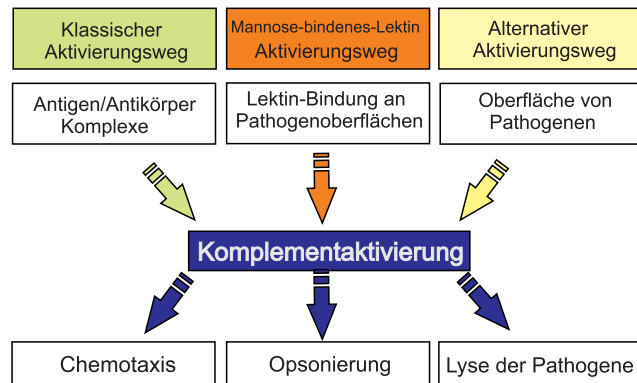
## Komplementsystem

Mehr als 30 Proteine sind bekannt. Sie werden von der Leber gebildet und kommen überall im Körper vor. Die meisten werden als Proteasen wirksam und erfüllen unterschiedliche Funktionen. Einige können an Oberflächen von Mikroorganismen binden und diese für Makrophagen „sichtbar“ machen (Opsonierung). Andere wirken als Chemokine und locken Abwehrzellen an (Chemotaxis).

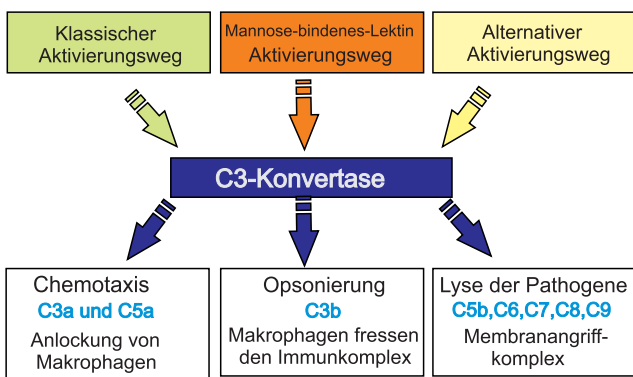
Wieder andere Komplementproteine verstärken die Wirksamkeit von Antikörpern: sie komplementieren die Antikörper. Eine speziell formierte Komplementgruppe zerstört die Membran von Zellen.

Komplement ist ein System aus Proteinen, das direkt durch Pathogene oder indirekt durch Antikörper aktiviert werden kann. Es gibt drei Aktivierungswege, die alle in der Bildung von C3-Konvertase zusammenlaufen.

## Komplementaktivierung



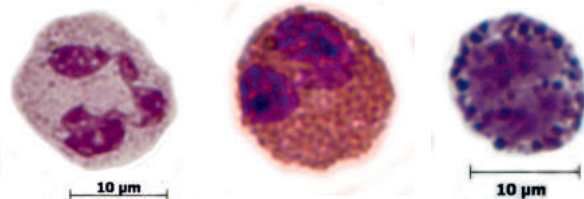
## Effekte der C3-Konvertase



## Unspezifisch zellulärer Teil

### Granulozyten

Neutrophiler Eosinophiler Basophiler



In der Granula sind verschiedene Enzyme enthalten  
Blutzellen Mensch, MGG-Färbung

## Neutrophiler Granulozyt

Beim gesunden Erwachsenen hat diese Subpopulation der weißen Blutzellen einen durchschnittlichen Anteil von 70%. Der Zelltyp verfügt über die Effektorfunktionen der Phagozytose und der Degranulation.

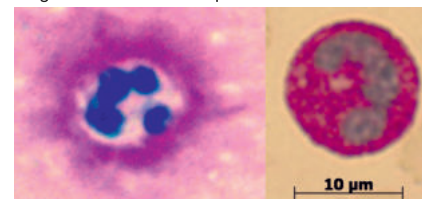
Granulozyten erkennen bestimmte Moleküle auf Pathogenen, sogenannte PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Diese Fähigkeit ist durch die Keimbahn bestimmt (angeboren) und ermöglicht das Erkennen bestimmter Muster (PAMPs) auf Bakterien. Beispiele für PAMPs sind Mannose-bindendes Lektin (MBL) und Toll-Like-Rezeptoren.



Granulozyt mit phagozytierten Kokken  
10 µm

## Degranulation (Neutrophiler)

Degranulierte Zelle im Sputum und inaktive Zelle im Blut, PAS-Reaktion und Hämatoxylin-Färbung.



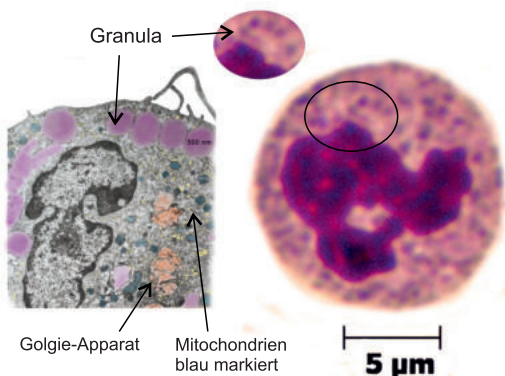
Die Granula enthält zahlreiche Enzyme (Elastase, Esterase und weitere). Die Enzyme spalten Proteine und Peptide.



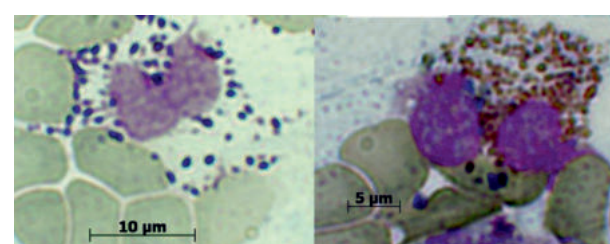
Drei degranulierte neutrophile Granulozyten im Sputum bei chronischer Bronchitis.

Links eine intakte Zelle mit intrazellulärer Granula aus dem selben Präparat.

## Elektronen- und Lichtmikroskopie



## Basophiler und Eosinophiler

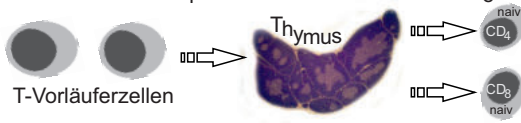


Degranulation eines basophilen und eosinophilen Granulozyten bei Entzündung einer Talgdrüse (Mensch, MGG-Färbung).

Die Granula dieser Zellen enthält weitere Enzyme, über die der neutrophile Granulozyt nicht verfügt.

## T-Zell-Entwicklung

Die Bildung der T-Zellen erfolgt im Knochenmark. Sie verlassen das Knochenmark als T-Vorläuferzellen und reifen im Thymus zu T-Helferzellen (CD<sub>4</sub>) und zytotoxischen Zellen CD<sub>8</sub>.



Die T-Vorläuferzellen werden im Thymus durch negative und positive Selektion geprägt. Lediglich 5% der T-Vorläuferzellen verlassen als naive T-Helferzelle bzw. zytotoxische Zelle den Thymus. Alle anderen mußten sterben, weil sie nicht zwischen selbst und fremd unterscheiden konnten oder zu stark auf körpereigene Zellen reagieren (fehlende Toleranz).

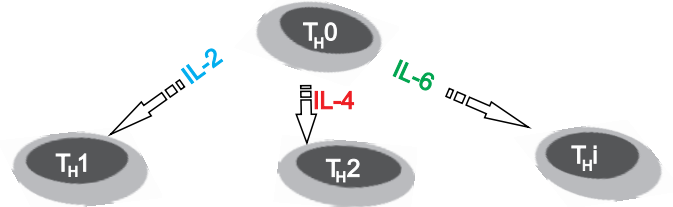
T-Zellen ohne Antigenkontakt werden als naive T-Helferzelle bzw. naive zytotoxische Zelle bezeichnet. Der Kontakt mit einer dendritischen Zelle führt zur Aktivierung.

Aktivierte zytotoxische Zellen proliferieren und erleben eine klonale Expansion (mitotische Vermehrung). Sind ausreichend viele Tochterzellen entstanden, so werden sie als zytotoxische Effektorzellen aktiv.

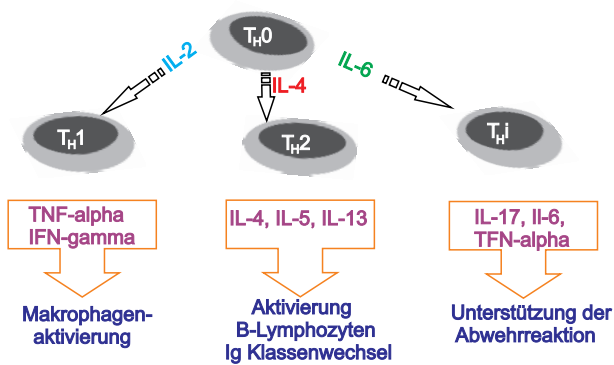
## T-Zell-Subpopulationen

Aktiviert eine dendritische Zelle eine naive T-Helferzelle (T<sub>H</sub>0), dann entscheidet die dendritische Zelle das Proliferationsverhalten der T<sub>H</sub>0-Zelle.

Setzt die dendritische Zelle bei der Aktivierung viel IL-2 frei, dann führt die Proliferation zu einer T<sub>H</sub>1-Zelle. IL-4 bedingt ein T<sub>H</sub>2-Zelle. Unter Wirkung von IL-6 differenzieren sich T<sub>H</sub>i oder T<sub>H</sub> IL-17-Zellen.

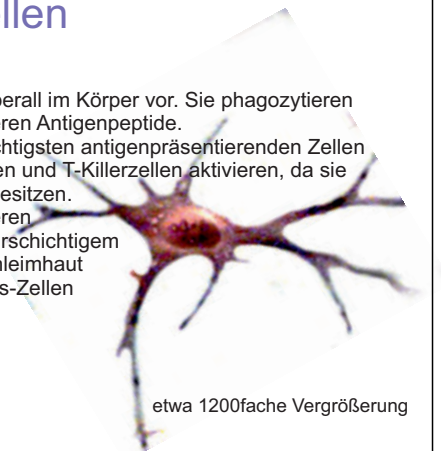


## Effektorfunktion von T-Zellen

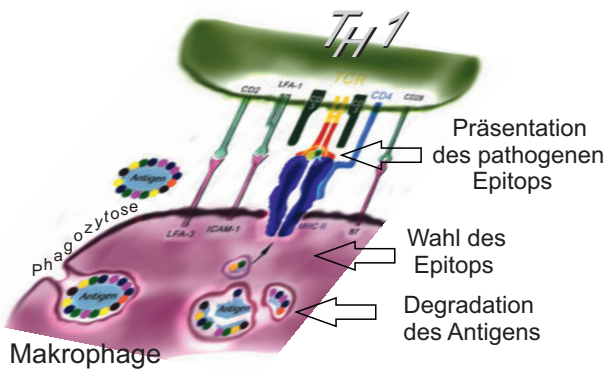


## Dendritische Zellen

Dendritische Zellen kommen überall im Körper vor. Sie phagozytieren Pathogene und präsentieren deren Antigenpeptide. Dendritische Zellen sind die wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen (APC). Sie können T-Helferzellen und T-Killerzellen aktivieren, da sie MHC I- und MHC II-Moleküle besitzen. Dendritische Zellen vagabundieren durch den Organismus. Im mehrschichtigem Plattenepithel der Haut und Schleimhaut werden sie auch als Langerhans-Zellen bezeichnet.

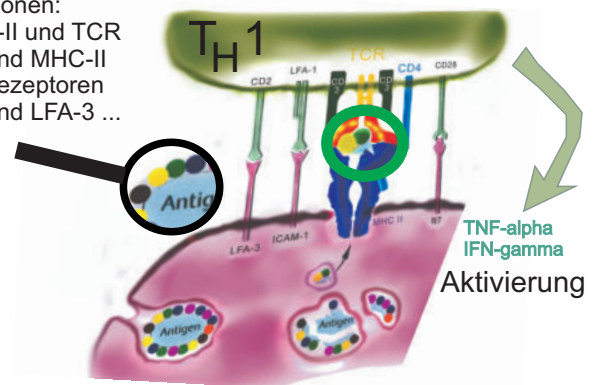


## Makrophage (APC) Antigen präsentierende Zelle

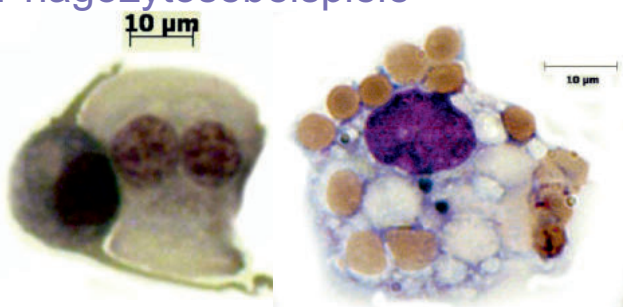


## Präsentation und Aktivierung

- Interaktionen:
1. MHC-II und TCR
  2. CD und MHC-II
  3. Hilfsrezeptoren CD<sub>2</sub> und LFA-3 ...



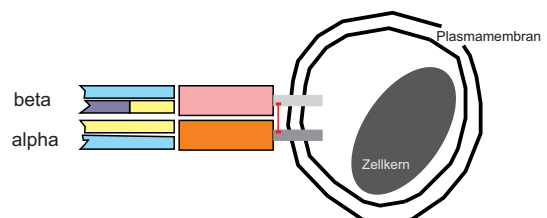
## Phagozytosebeispiele



Ein Phage frisst eine doppelkernige Zelle, etwa 1200fache Vergrößerung.

Erythrophage

## Struktur des T-Zell-Rezeptors



alpha- und beta-Kette sind durch eine Disulfidbindung verknüpft und durchdringen die Plasmamembran

Auf einer T-Zelle befinden sich 50.000 TCR. Für eine Aktivierung reicht die Stimulation von weniger als 100 TCR durch antigenpräsentierende Zellen.

## Verortung der MHC-Moleküle

MHC-Moleküle Klasse I sind auf allen kernhaltigen Körperzellen vorhanden.

MHC-Moleküle der Klasse II sind auf ausgewählten Zellen inseriert: professionelle Antigen präsentierende Zellen (APC)

### Makrophagen B-Lymphozyten Dendritische Zellen

Problem: Autoimmunkrankheiten durch Aktivierung anderer Zellen (z.B. Hautzellen) zur Expression von HLA-II Molekülen.

## Professionelle APCs

### Professionelle APCs aktivieren T-Zellen

	Dendritische Zellen	Makrophagen	B-Zellen
Verortung	überall im Körper	lymph. Organe Bindegewebe Körperhöhlen	lymph. Organe Bindegewebe Blut
Antigenaufnahme	Phagozytose	Phagozytose	Ag-spezifischer Ig-Rezeptor
Antigene	virale Antigene Peptide Allergene	Bakterien Einzeller Viren, Pilze	lösliche Antigene virale Antigene Toxine
Präsentation	<b>MHC-I oder MHC-II</b>	MHC-II	Ig-Rezeptormolekül

## Dendritische Zellen

Naive T-Zellen sollen nicht mit „Jedem“ interagieren. Eine naive T-Zellen hat noch keine Präsentation eines Antigens erlebt.

Für naive T-Zellen gibt es dendritische Zellen: Diese treffen eine Vorauswahl und aktivieren die T-Zelle selektiv. *Präsentiert die dendritische Zelle kein MHC-gebundenes Nickel, so entsteht auch keine Allergie.*

Dendritische Zellen „wissen“ was eine Gefahr darstellt und programmieren T-Zellen gezielt.

**Dendritische Zellen sind die wichtigsten APC**

## Was tun aktivierte T-Zellen?

1. Sie differenzieren sich zu Effektorzellen
2. Sie aktivieren B-Lymphozyten und Makrophagen

**Semi-professionelle antigenpräsentierende Zellen (Makrophagen und B-Lymphozyten) werden durch aktivierte T-Zellen selbst aktiviert.**

Makrophagen und B-Lymphozyten können T-Zellen aktivieren als auch von diesen aktiviert werden.

## Aktivierung naiver $T_{H0}$ -Zellen

Naive Helferzellen ( $T_{H0}$ ) entstammen dem Thymus und hatten noch keinen Antigenkontakt.

Aus  $T_{H0}$ -Zellen können sich  $T_{H1}$ ,  $T_{H2}$ , sowie  $T_{H17}$ -Zellen entwickeln. Welchen Weg sie einschlagen, darüber entscheiden Interleukine (IL).

In Gegenwart von IL-12 differenzieren sie sich zu  $T_{H1}$ -Zellen und im Beisein von IL-4 zu  $T_{H2}$ -Zellen. Unter Einwirkung von IL-6 entstehen  $T_{H17}$ -Zellen

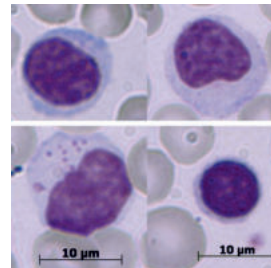
$T_{H1}$  aktivieren Makrophagen und T-Killerzellen

$T_{H2}$  aktivieren B-Zellen (Mastzellen, eosinophile Granulozyten)

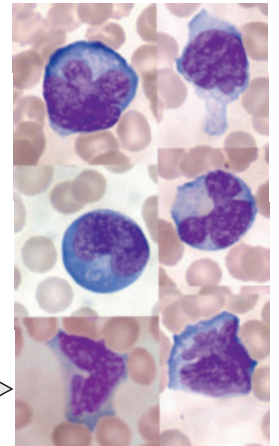
$T_{H17}$  verstärken die Wirkung der anderen  $T_H$ -Zellen und setzen große Mengen an IL-17 und TNF frei

## Lymphozyten

nicht aktivierte

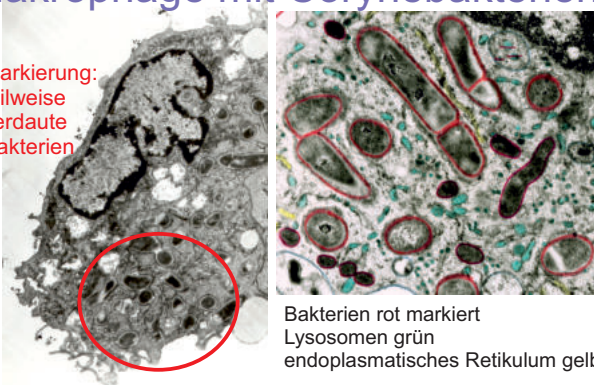


aktivierte Lymphozyten



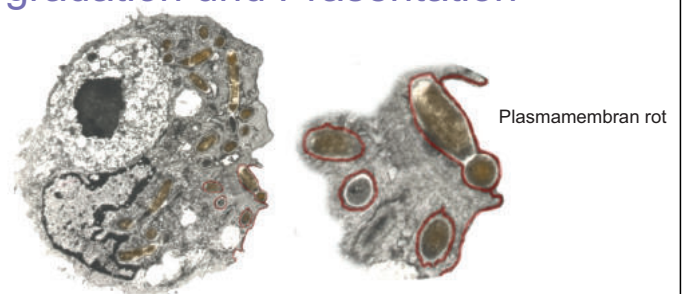
## Makrophage mit Corynebakterien

Markierung:  
teilweise  
verdaute  
Bakterien



Bakterien rot markiert  
Lysosomen grün  
endoplasmatisches Retikulum gelb

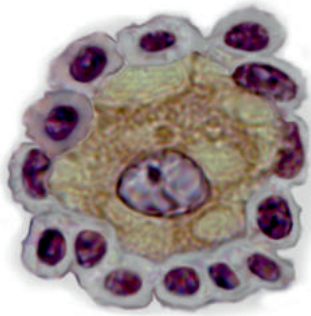
## Degradation und Präsentation



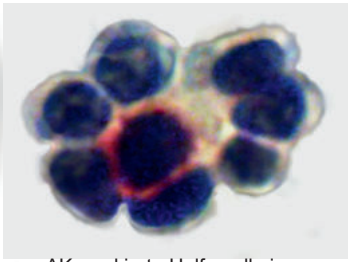
Die mit Plasmamembran umgebenen Bakterien werden durch lysosomale Enzyme abgebaut. Dabei entstehende charakteristische Peptide werden von MHC-Molekülen aufgenommen und mit diesen gemeinsam in die Plasmamembran inseriert. Auch bei etwa 30.000facher Detailvergrößerung sind die MHC-Moleküle nicht differenzierbar.

57

## Zellaktivierung



Helferzelle rot

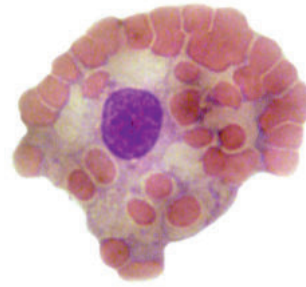


Makrophage in der Appendix des Menschen umgeben von T-Zellen

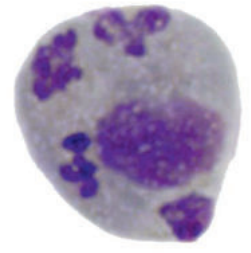
AK-markierte Helferzelle im Lymphknoten des Menschen, umgeben von B-Lymphozyten

58

## Instruierte Makrophagen



Erythrozyten tragen keine MHC-Moleküle und werden nur von instruierten Phagen gefressen.

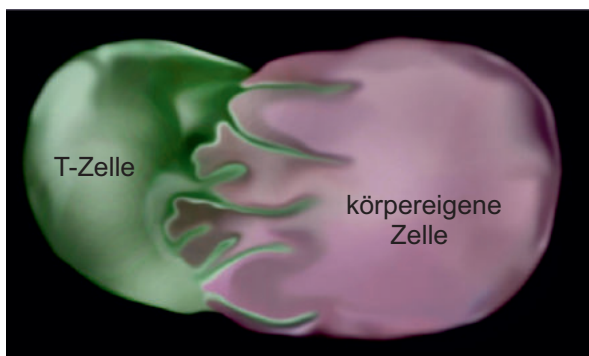


20 µm

einverleibte Granulozyten und Lymphozyt

59

## Interaktion einer T-Zelle



T-Zelle

körpereigene Zelle

60

## Aktivierung naiver zytotoxischer Zellen

Naive CD<sub>8</sub>-Zellen entstammen dem Thymus und hatten noch keinen Antigenkontakt. Sie können auf zwei Wegen aktiviert werden.

1. Eine dendritische Zelle präsentiert über MHC I- Molekül virales Antigen und exprimiert gleichzeitig viel B7 (Ko-Rezeptor). Die auf diese Weise aktivierte zytotoxische Zelle produziert IL-2 und stimuliert ihre eigene Proliferation und Differenzierung. Durch IL-2 wird der Zellzyklus aktiviert und es kommt durch Mitose zur klonalen Expansion. Die Tochterzellen differenzieren sich zu Effektorzellen.
2. Eine aktivierte CD<sub>4</sub>-Zelle aktiviert eine dendritische Zelle zum Exprimieren von CD<sub>40</sub>.  
MHC-I Präsentation des viralen Antigens und CD<sub>40</sub> Exprimierung setzen den selben Prozeß wie unter 1. in Gang.

61

## Was können CD<sub>8</sub>-Effektorzellen?

### Aktivierte zytotoxische Zellen töten virusinfizierte Zellen

Eine Effektorzelle kann mehrere Zielzellen töten. Dafür stehen zwei Wege offen.

1. Aktivierung des natürlichen Zelltodes (Apoptose).
2. Freisetzung von Perforin

### Aktivierte zytotoxische Zellen produzieren Zytokine

1. Interferon-gamma: stimuliert MHC I-Molekülsynthese, hemmt die Virusreplikation, aktiviert Makrophagen
2. TNF (Tumornekrosefaktor) alpha und beta: Aktivierung von Makrophagen

62

## CD<sub>8</sub>-Effektorzelle (zytotoxische Zelle)



Nur eine Minute später ist die Zelle zerstört.

### Zerstörung einer Zielzelle durch Perforin

Perforin ist ein zytolytisches Enzym. Es wird aus der Granula der Effektorzelle freigesetzt und perforiert die Zielzellmembran. Durch die Pore dringen ebenfalls aus der Granula freigesetzte Granzyme B in die Zielzelle (Granzyme, **G**anula/**E**nzyme) und zerstören diese.

63

## Spezifisch humoraler Teil

Immunglobuline werden als Antwort auf einen antigenen Reiz von Plasmazellen gebildet. Der Begriff **Antigen** wurde für alle Stoffe gewählt, die **Antikörper** generieren können.

Wie kommt es zu einer B-Zellantwort?

Durch Aktivierung eines B-Lymphozyten!

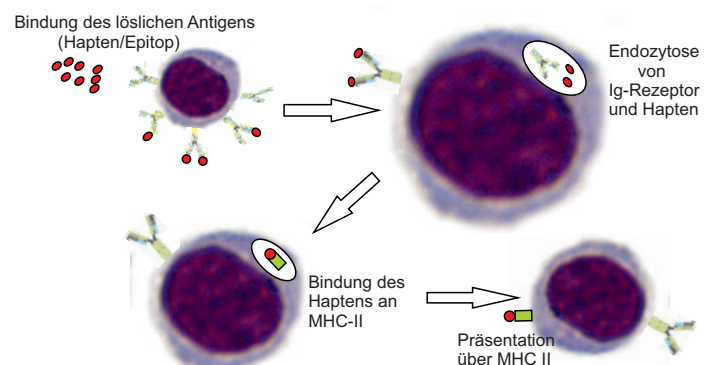
Wie wird ein B-Lymphozyt aktiviert?

Die meisten B-Lymphozyten werden durch T<sub>H</sub>2-Zellen aktiviert.

Nur wenige Antigene sind in der Lage, B-Lymphozyten zu aktivieren.

64

## Verlauf einer B-Zellantwort



Zeitlicher Verlauf beim bakteriellen Infekt

