Die T-Lymphozyten und die T-Zell-vermittelte Immunität

Immunologie Vorlesung

Zoltán Pós, PhD
Semmelweis Universität
Institut für Genetik, Zell- und Immunbiologie

Kapitel 1: Die Ontogenese der T-Zellen

Im Embryo: T-Vorläuferzellen
Stammzellen, Prä-Thymozyten entstehen

↓

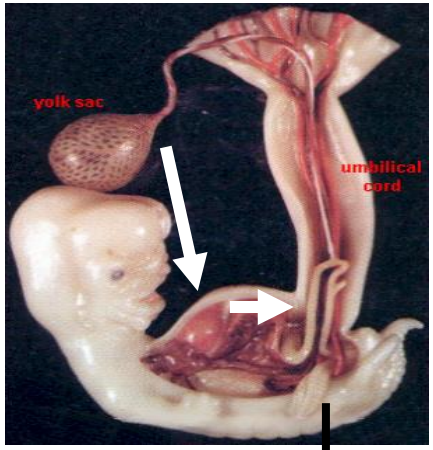
Im Fetus: zuerst in der Leber, später im Knochenmark:
Thymus-unabhängige Entwicklung von
$\gamma\delta$ T-Zellen

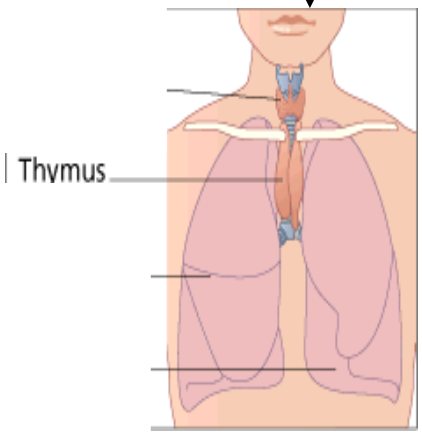
↓

Von der Geburt bis zum jungen Erwachsenenalter:
Thymus-abhängige Entwicklung von
$\gamma\delta$ T-Zellen
$\alpha\beta$ T-Zellen,
NKT-Zellen

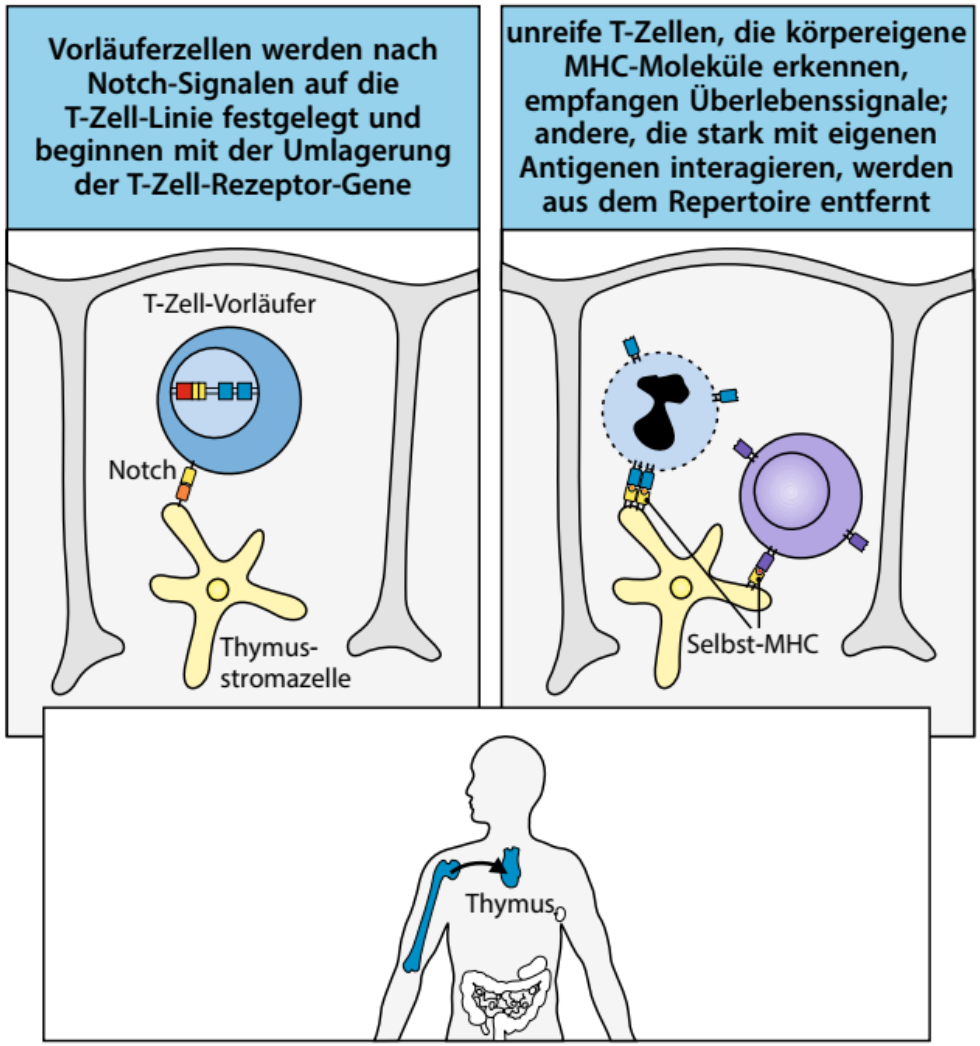
↓

In Erwachsenen: Vor allem Thymus- und Ag-unabhängige Teilung von reifen naiven T Zellen ist die Quelle der neuen T Zellen. Dies wird von homeostatischen T-Zell Cytokinen erlaubt bzw. reguliert.



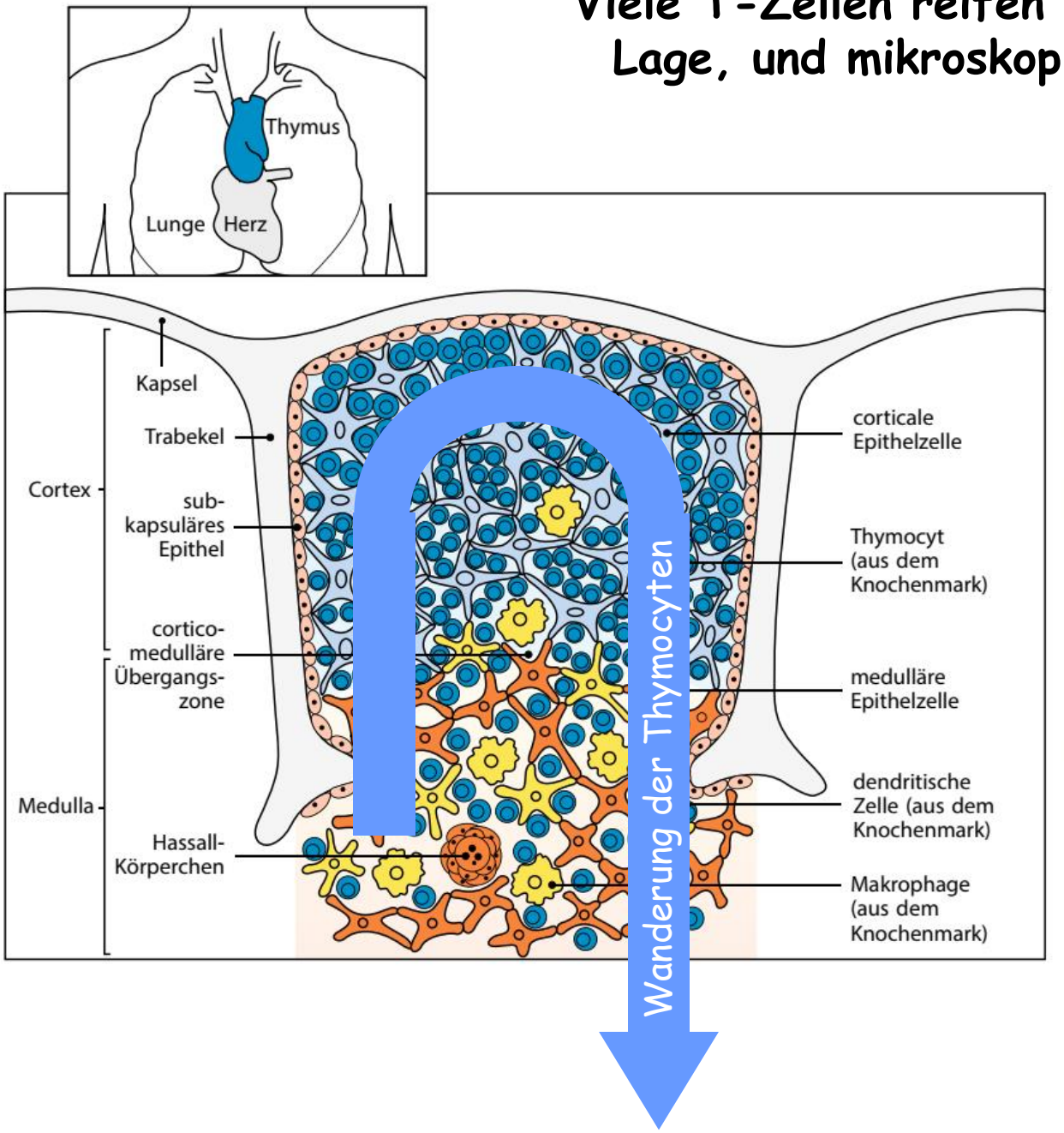


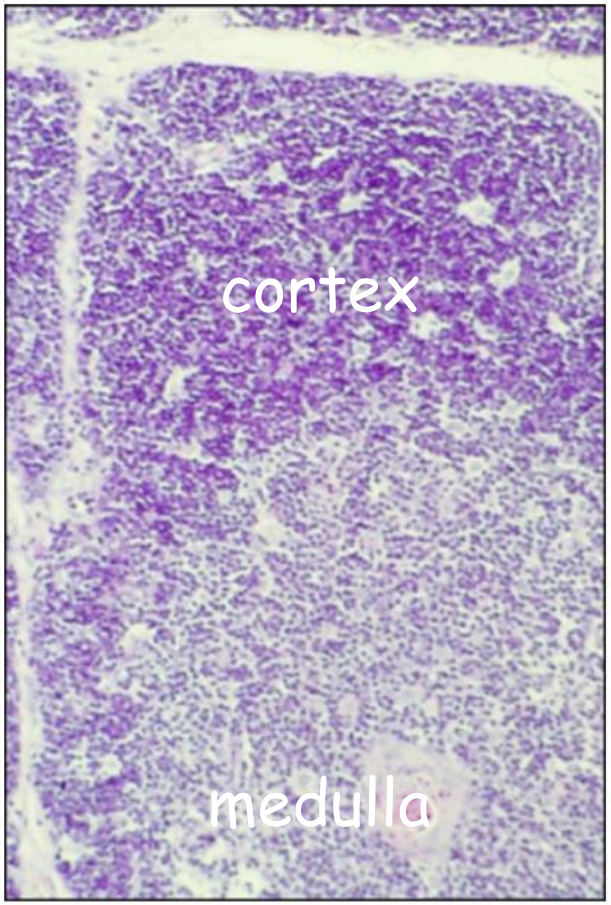
Die Thymus-abhängige Entwicklung der T-Zellen - Übersicht



T-Zell-Vorläufer entwickeln sich im Knochenmark und wandern in den Thymus, wo die Zellen ihre Entwicklung abschließen, indem sie ihre Antigenrezeptorgene umordnen und eine Repertoireselektion durchlaufen

Viele T-Zellen reifen also im Thymus: Lage, und mikroskopische Struktur





Der Marsch der reifenden T-Zellen, der Thymozyten im Thymus

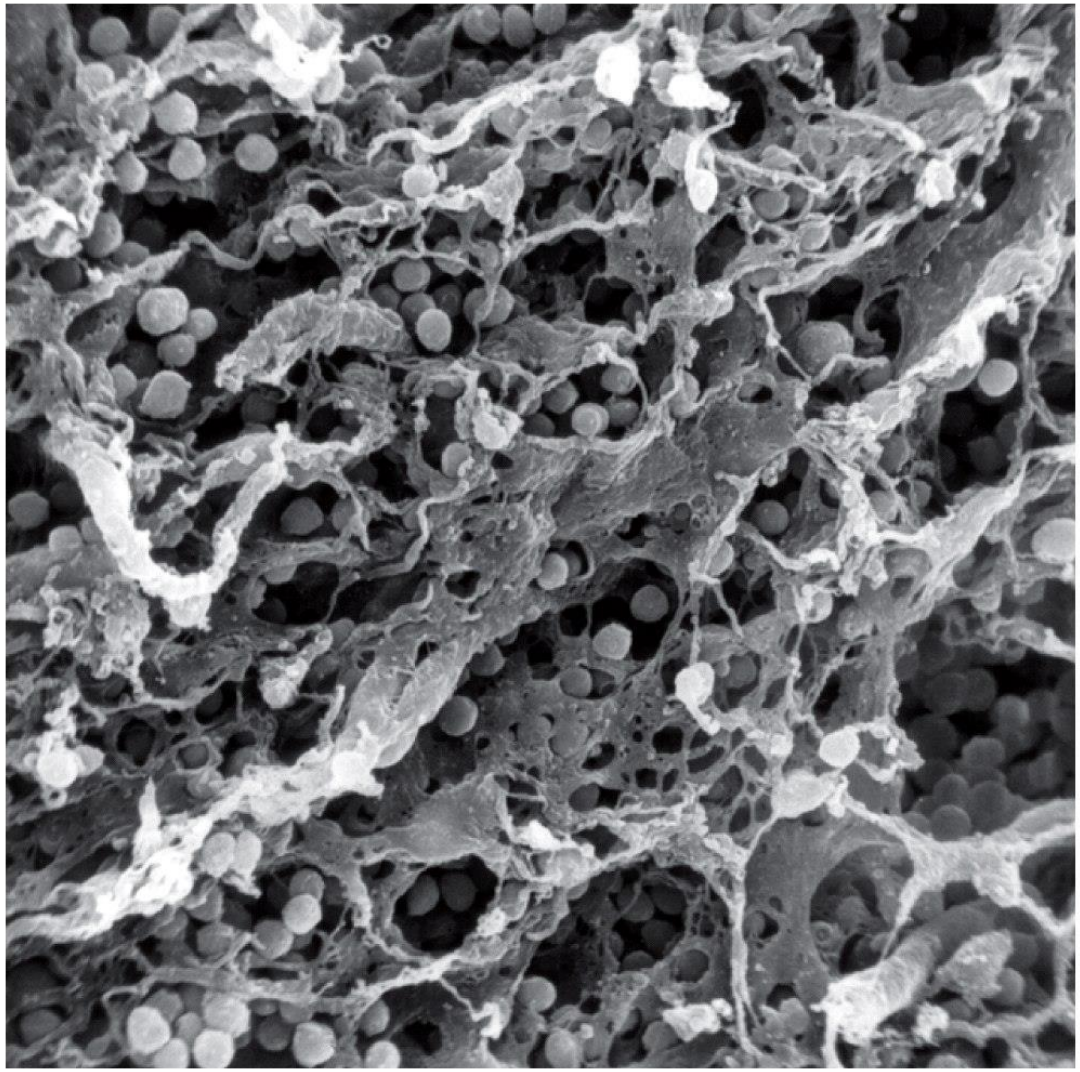


Figure 7-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Der zeitliche Ablauf der T-Zell-Differenzierung im Thymus

Einwandernde T-Zell-Progenitoren exprimieren weder CD4, noch CD8: sind noch „doppelt negativ"

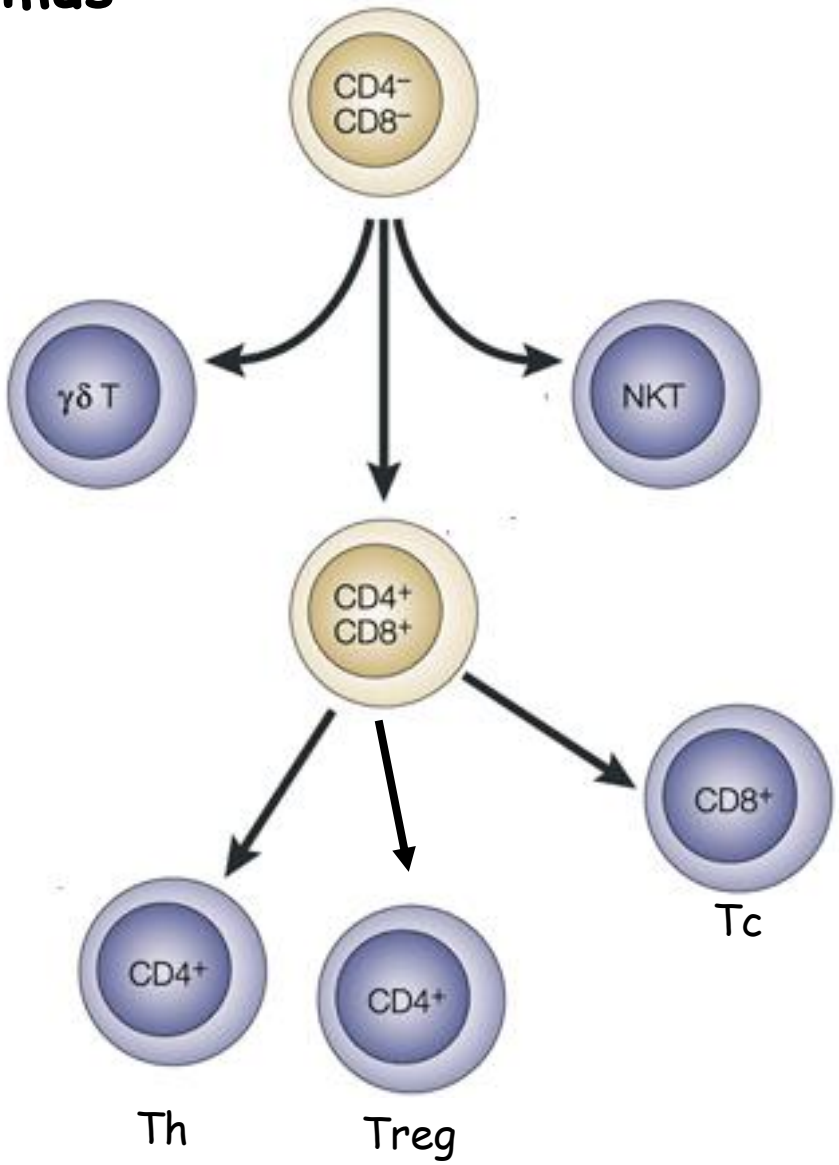
Zuerst separieren sich die γδ T und NKT-Zellen von der klassischsen αβ T Linie: sie bilden die T-Zellen des natürlichen Immunsystems (keine klassische T Zellen)

Die klassischen αβ T-Zellen reifen erst danach. Reifende αβ T-Progenitoren sind für kurze Zeit CD4, CD8 „doppelt positiv"

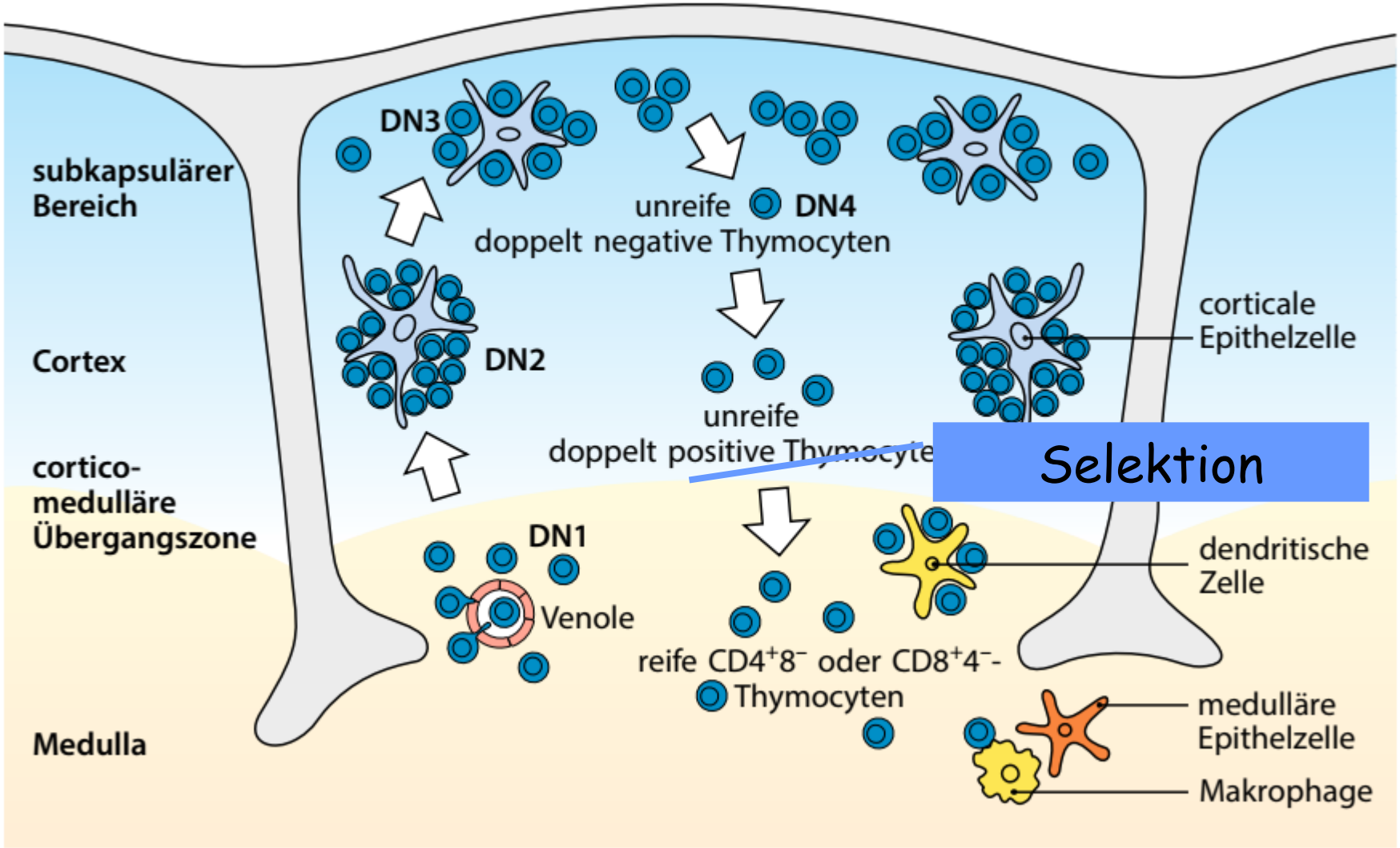
Reife, naive αβ T-Zellen sind aber schon nur„einfach positiv": entweder

CD4+ (helper und regulatorische T-Zellen),

oder CD8+ (cytotoxische T-Zellen)



Die räumliche Ordnung der T-Zell-Differenzierung im Thymus



Die Selektion der Thymozyten im Thymus

POSITIVE SELEKTION

T-Zellen, welche die eigenen MHC-Moleküle nicht binden/benutzen können („useless clones"), werden im Thymus eliminiert

Nur solche T-Zellen können die positive Selektion überstehen, derer TZR an eine der verschiedenen Selbst-MHC-Moleküle (HLA-A, B, C, DR, DP, DQ) binden kann. Eine erfolgreiche TZR-MHC Verbindung vermittelt nämlich antiapoptotische Signale für die reifenden T-Zellen

T Zellen, derer TZR keines der MHC Moleküle des Körpers binden kann, sind nutzlos: sie erhalten keine antiapoptotische Signale, und sterben ab: Tod durch Vernachlässigung

Die positive Selektion wird von den MHCI und II-Molekülen der corticalen Thymusepithelzellen geleitet

Die Selektion der Thymozyten im Thymus

NEGATIVE SELEKTION

T-Zellen, welche gegen körpereigene (Auto)antigene gerichtet sind ("forbidden clones"), werden im Thymus auch eliminiert

Dazu treffen die entwickelnden T-Zellen im Thymus auf eine große Auswahl an "Selbst"-Peptiden, die auf "Selbst"-MHC-Molekülen gebunden sind.

T-Zellen, die gegen ein Selbst-Peptide, Autoantigene erkennen, gefährden das Körper, und sterben ab:
klonale Deletion

die negative Selektion wird von medullären Thymusepithelzellen, Makrophagen, und dendritische Zellen angetrieben

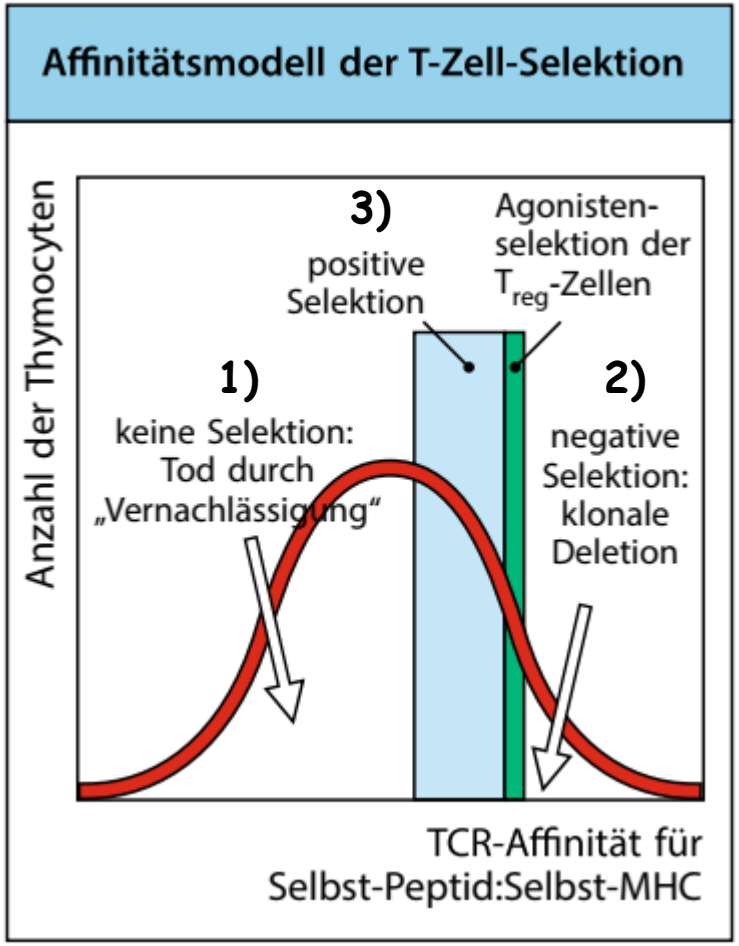
Der Schicksal der selektierten Thymozyten hängt eigentlich von der Stärke TZR-Signalen im Thymus ab

1) T-Zellen, die durch ihre Rezeptoren überhaupt <u>KEINE SIGNALE</u> erhalten (welche nicht einmal die Selbst-MHCs binden können) sterben ab (Vernachlässigung)

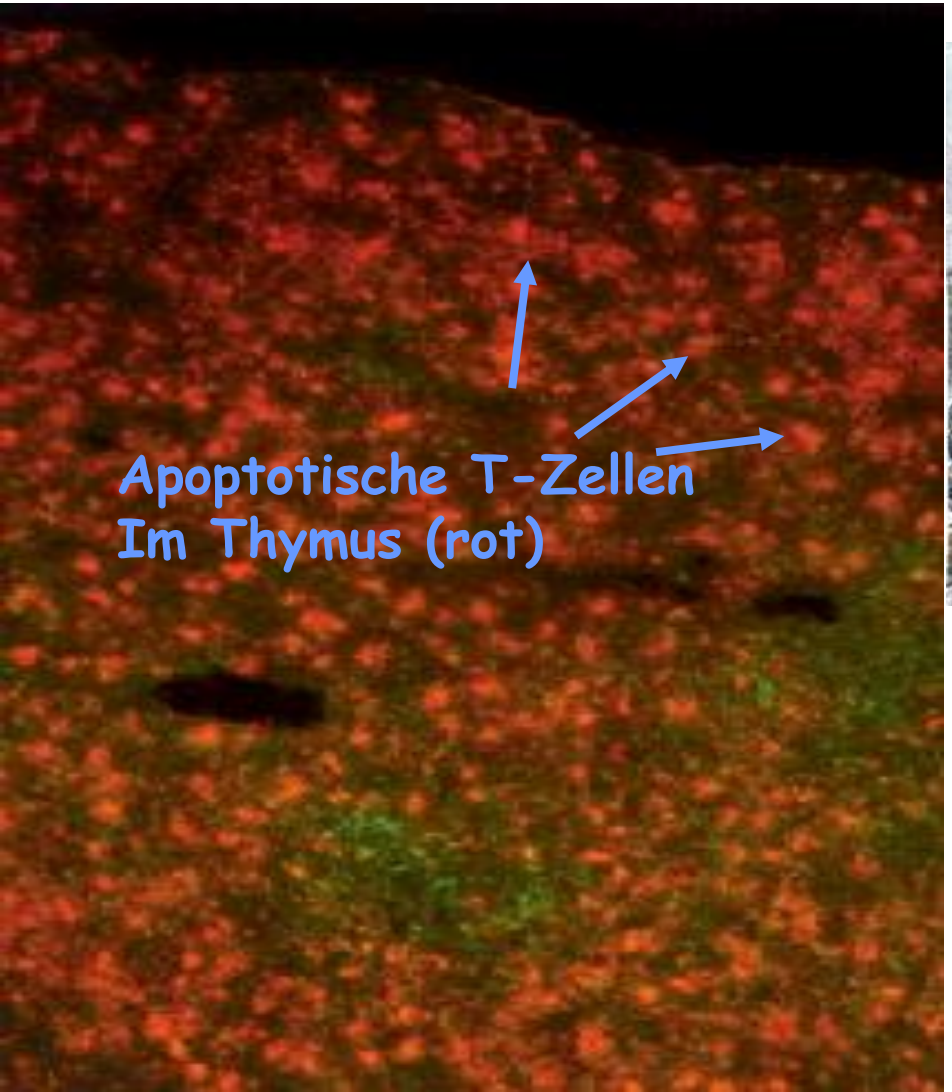
2) T-Zellen, welche durch ihre Rezeptoren <u>STARKE SIGNALE</u> erhalten (welche sowohl die Selbst-MHCs, als auch die von ihnen präsentierte körpereigene Antigene binden können) sterben auch ab (Deletion)

3) Also nur die T-Zellen bleiben am Leben, die während des Porzesses <u>MITTELSTARKE SIGNALE</u> erhielten (welche an MHCs binden konnten, aber keine der präsentierten Peptide erkannten)

Mit anderen Worten: die AFFINITÄT der TZR gegen das MHC-Peptid Komplex ist entscheidend.



So oder so, 95% aller einwandernden Thymozyten beißt im Thymus ins Grass

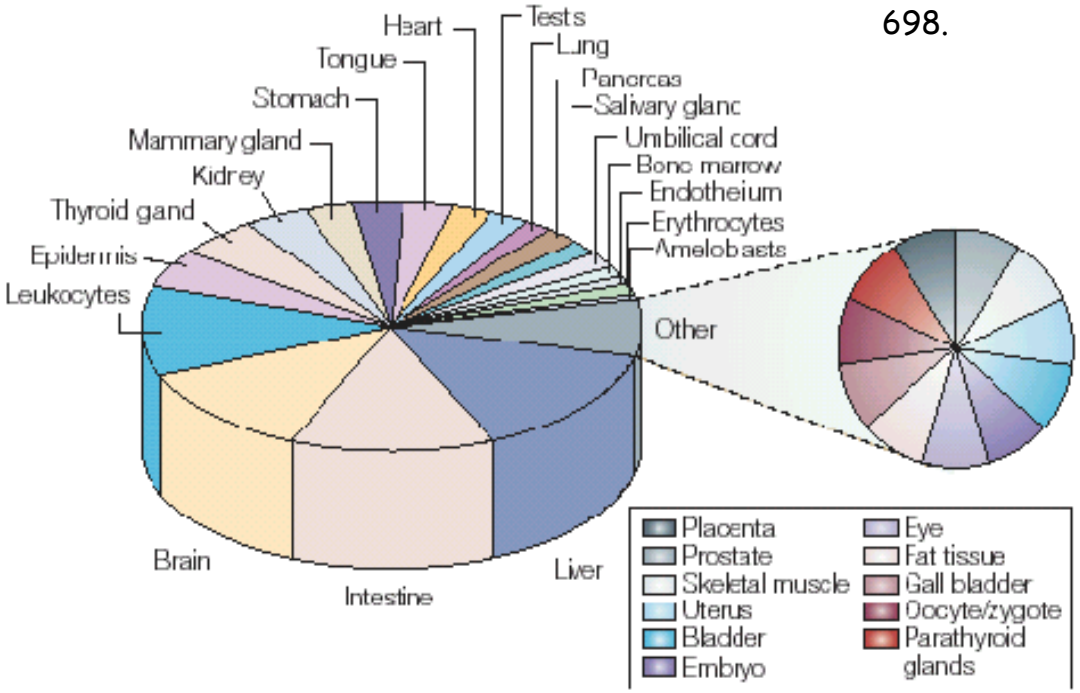


Ein wahres Waterloo für T-Zellen

Die Selektion überprüft also, ob die Rezeptoren der reifenden T Zellen nützlich, und nicht selbstgefährlich sind

Nat Rev Immunol 2004. 4: 688-698.

Um alle möglichen autoreaktiven T-Zellen elimieren zu können müssten alle körpereigene Antigene im Thymus zu finden sein.



Ist sowas überhaupt möglich?

Der Thymus kann sehr viele Geweben und Antigen des Körpers (siehe oben) während der negativen Selektion der T-Zellen "nachmachen".

Im Thymus ist 5-10% aller bekannten menschlichen Genprodukte (~3000 Genprodukte!) vorhanden (ermöglicht vom AIRE Transkriptionsfaktor).

Aber nicht alle Autoantigene -> autoreaktiven T Zellen entkommen die negative Selektion regelmässig, obwohl nur in kleinen Mengen.

Das Ergebniss der negativen Selektion: die TOLERANZ der körpereigenen Antigene

- Die Toleranz bedeutet eine regulierte Unfähigkeit des Immunsystems, auf ein bestimmtes Antigen zu reagieren.

- Gegenüber körpereigenen Antigenen, Zellen, Geweben ist die Toleranz ein lebenswichtiger Mechanismus des adaptiven Immunsystems. Aus diesem Grund wird sie gleich auf zwei Ebenen; sowohl zentral, als auch peripher reguliert.

  - *Zentrale Toleranz*

    Entsteht im Thymus, durch die negative Selektion

  - *Periphere Toleranz*

    Entsteht in der Peripherie, durch Anergie, immunsuppressive Treg Zellen, usw., siehe später

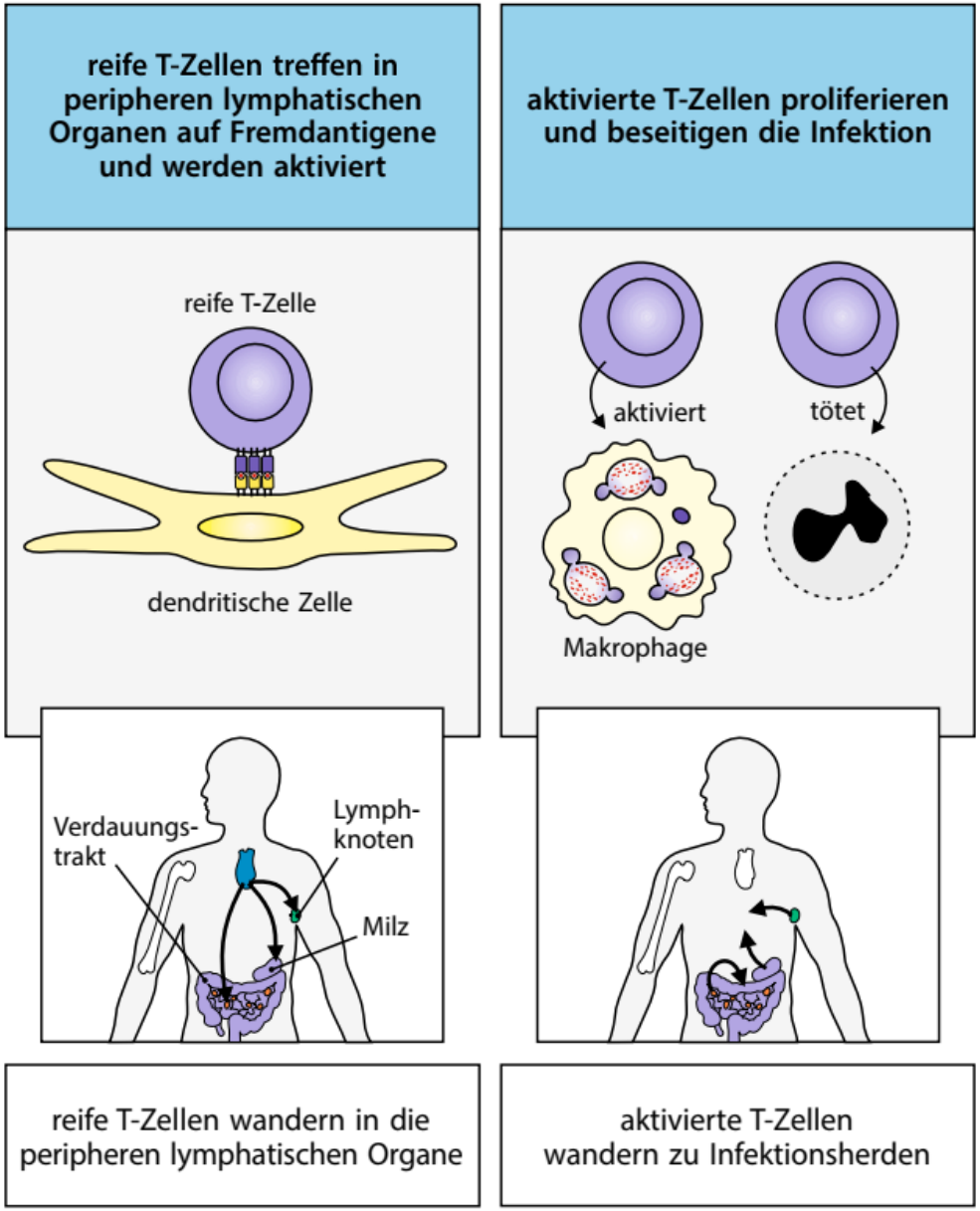
- Falls die Toleranz gegen Autoantigenen aufgehoben wird, führt es zu der schnellen Zerstörung von körpereigenen Geweben: AUTOIMMUN-ERKRANKUNGEN entstehen

Kapitel 2: Der Weg zur Aktivierung der αβ T-Zellen

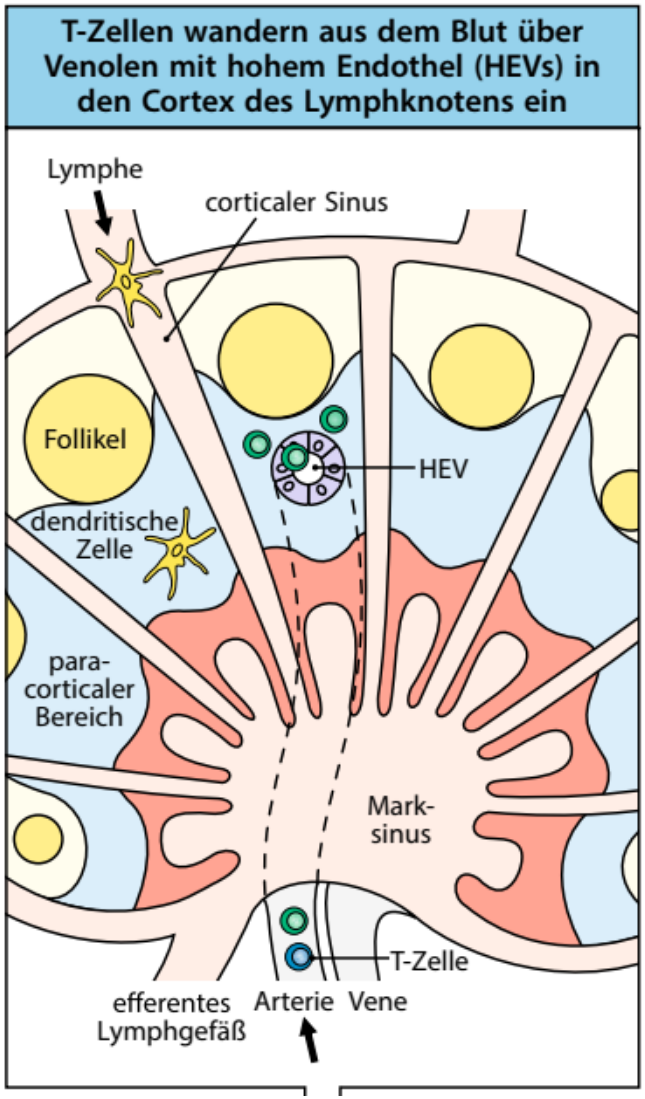
Reife naive / ungeprägte / „virgin" T-Zelle

Aktivierte / Effektor / bewaffnete T-Zelle

Die Aktivierung von T-Zellen - Übersicht



Regulation der Wanderung der reifen naiven T-Zellen im Körper (Homing der naiven T Zellen zu den peripheren Lymphorganen)

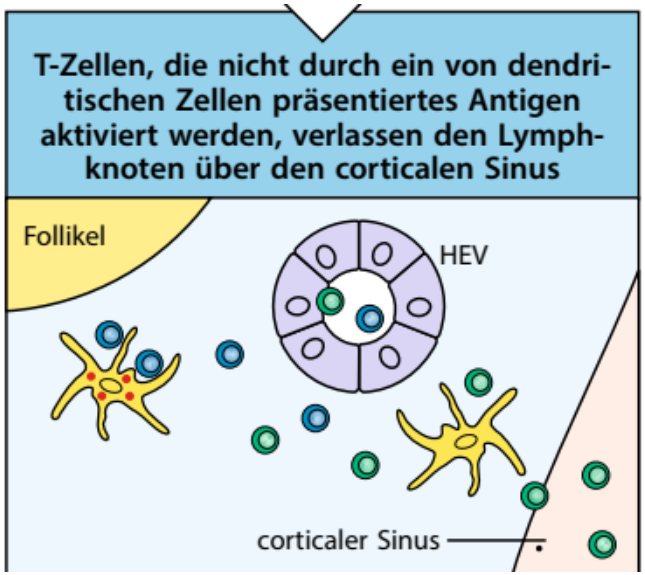


Wie finden naive T Zellen die sekundären Lymphorgane (SLOs)?

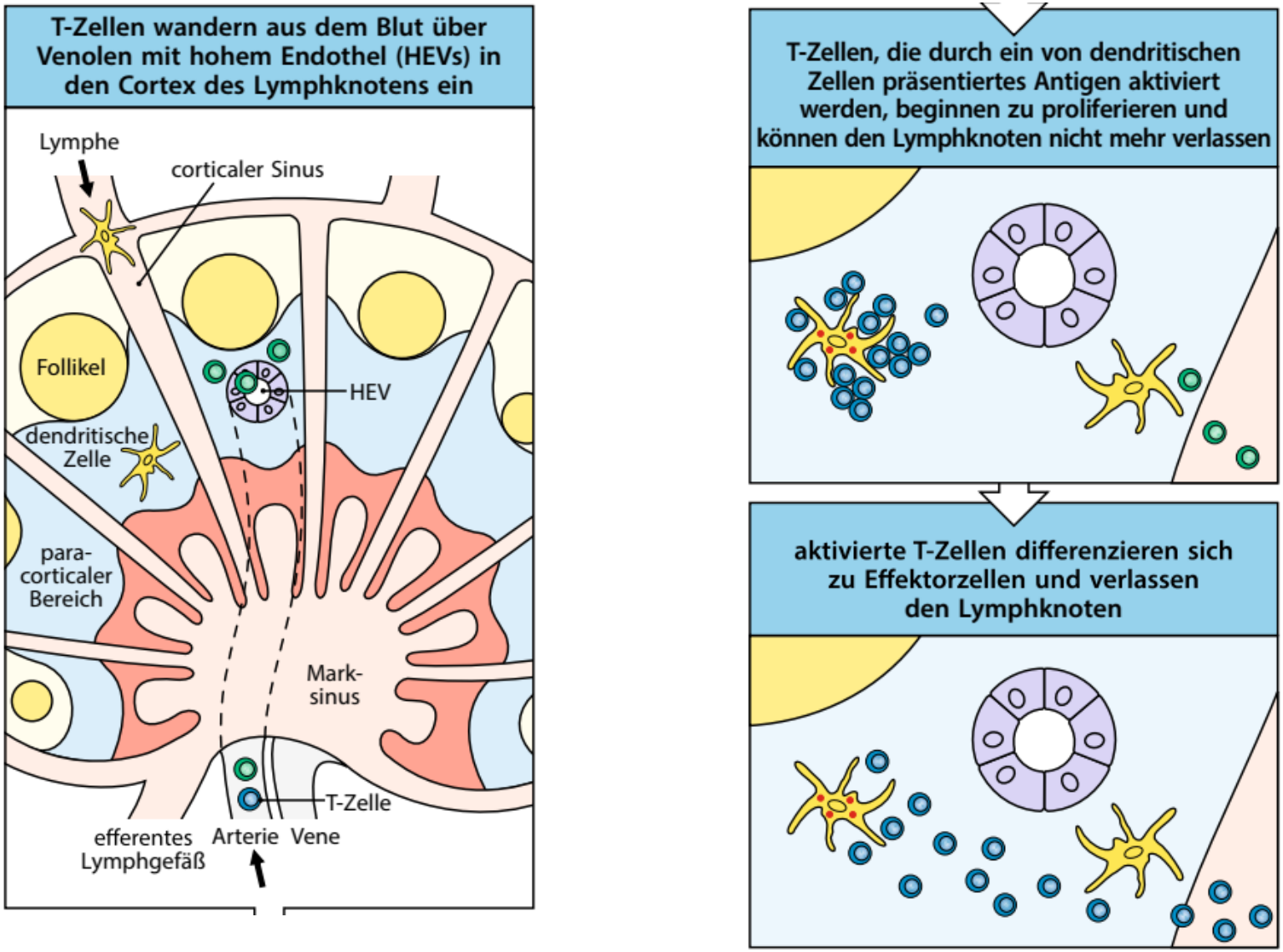
Naive T Zellen exprimieren zwei Moleküle, welche ihnen den Weg zeigen:

- L-Selektin (CD62L) -> erkennt Glycam-1 auf HEVs
- CCR7 Chemokin Rezeptor -> erkennt CCL19 und CCL21 freigesetzt von SLOs.

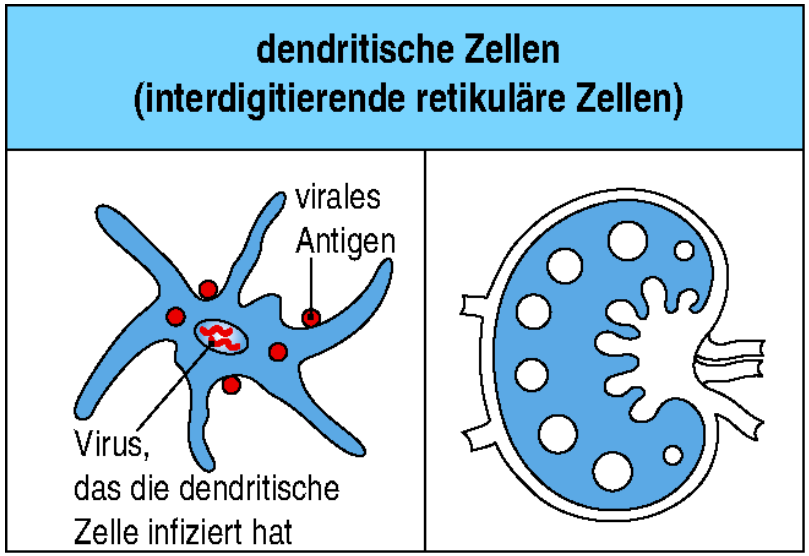
Nach der erfolgreichen Einwanderung gibt es zwei Möglichkeiten:

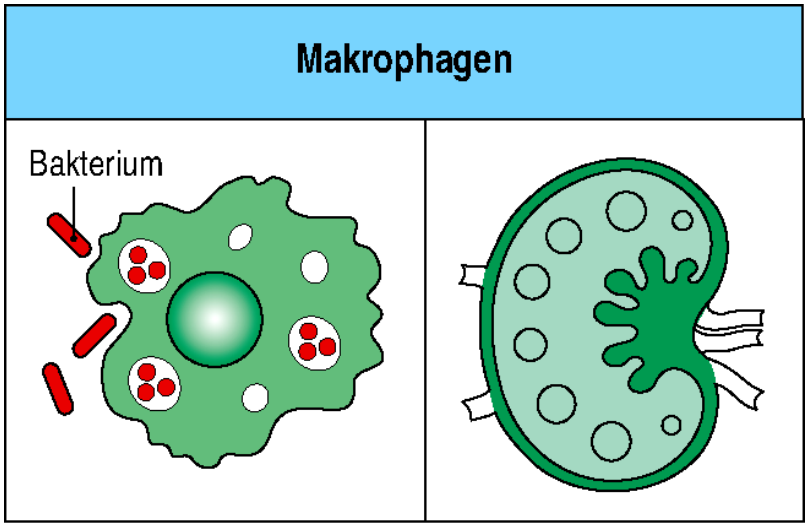


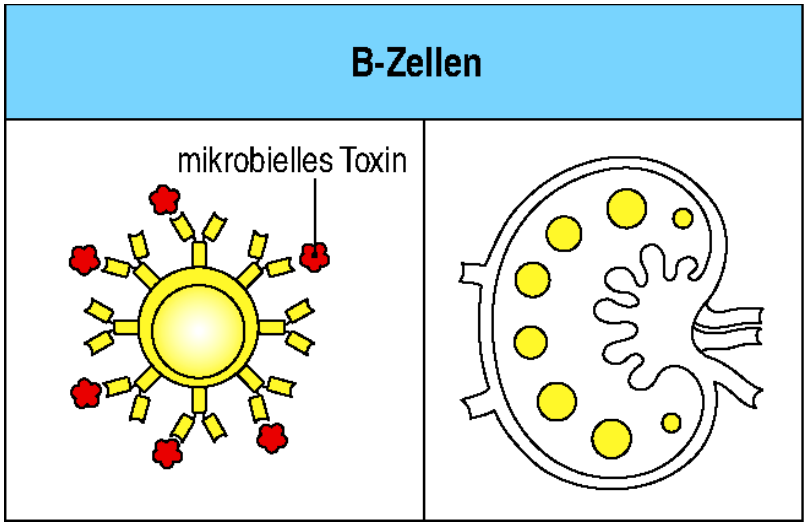
Der Schicksal der reifen naiven T-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen



In den SLOs werden Antigene für T-Zellen von allen drei Typen der professionellen antigenpräsentierenden Zellen (APZs) präsentiert

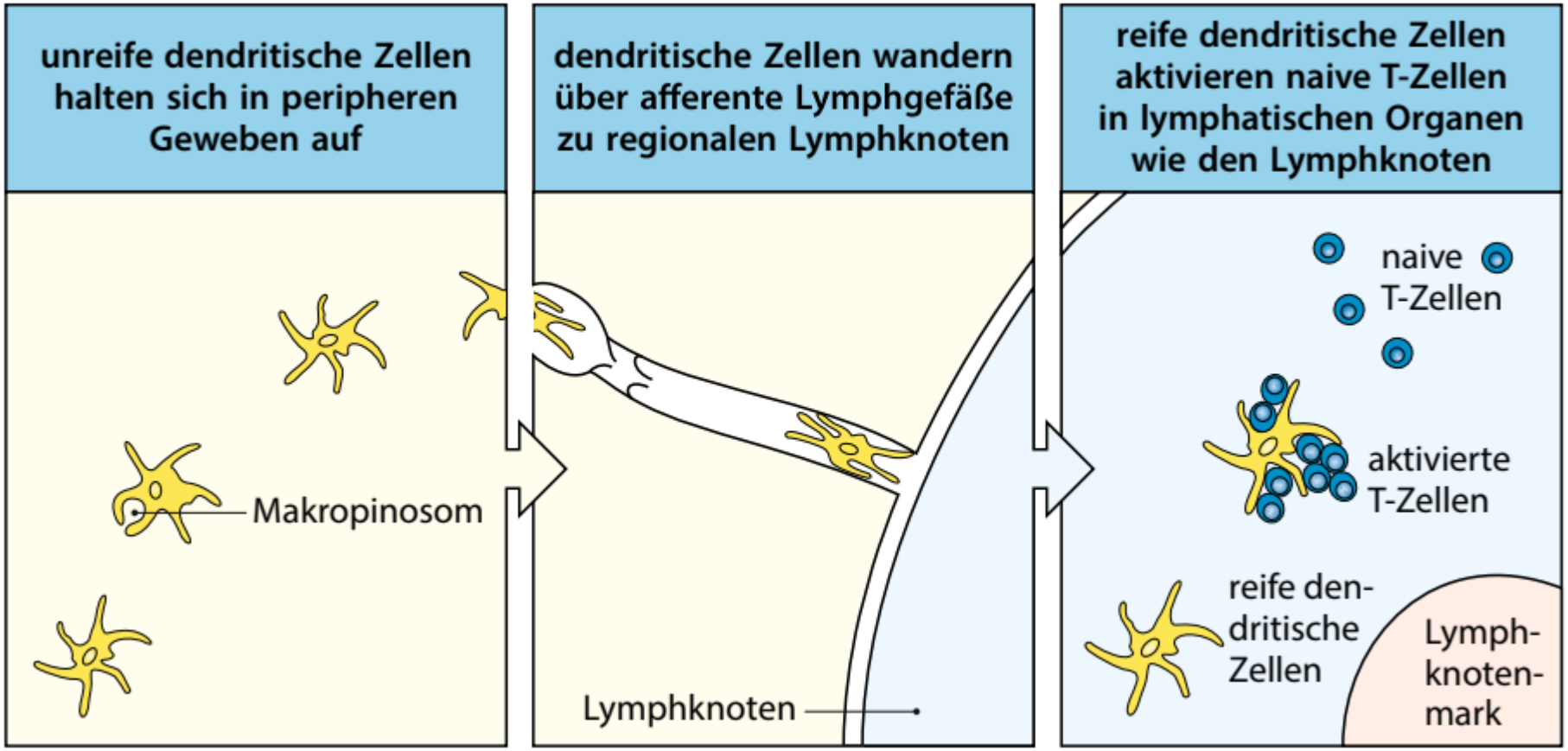






Naive T-Zellen werden aber in erster Linie von reifen dendritischen Zellen (DCs) aktiviert

Wenn DCs stimuliert werden (durch PAMPs, DAMPs, Entzündungsmediatoren, usw.), wandern sie sofort in den am nahesten liegenden Lymphknoten, um die gefundenen Antigene für die T-Zellen zu präsentieren.



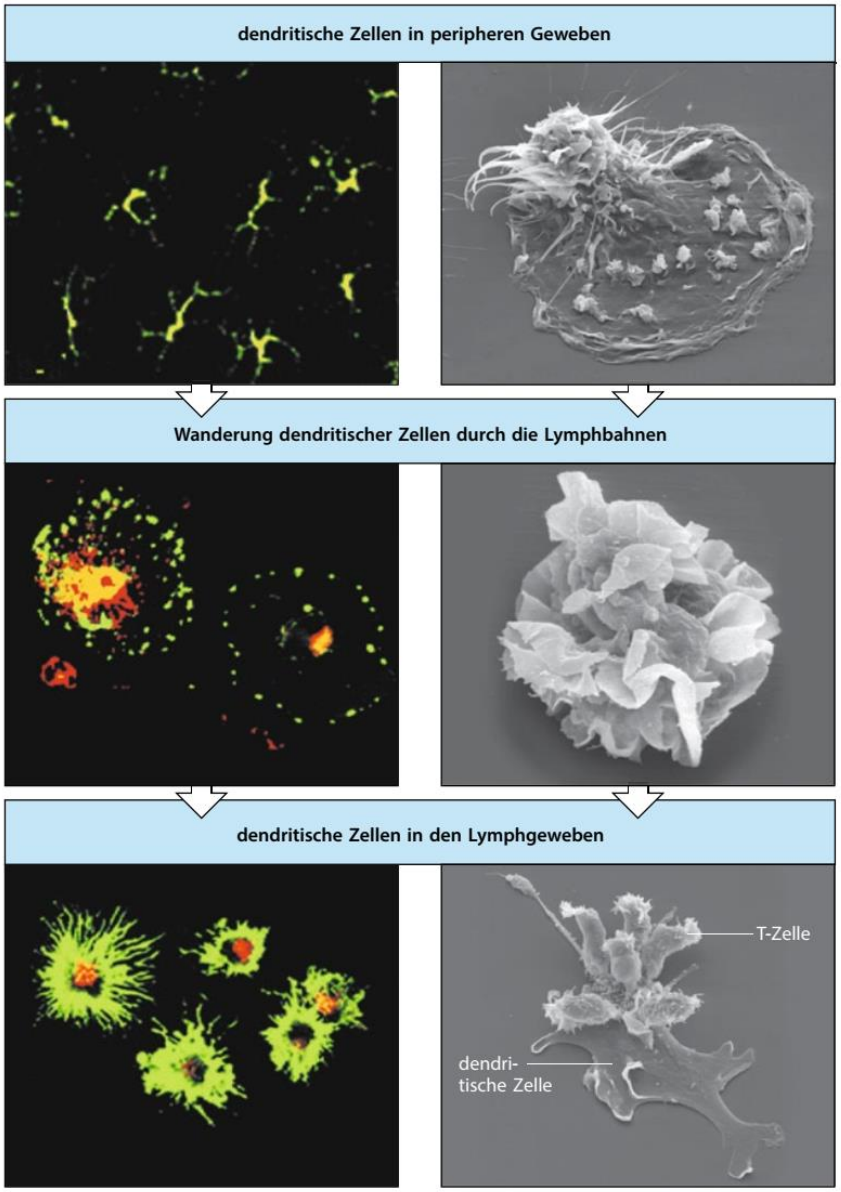
Die Bedeutung der Aktivierung, Wanderung, und Reifung der DCs

Während ihrer Wanderung in die Lymphknoten gehen aktivierte DCs durch eine Reifung (siehe Bilder).

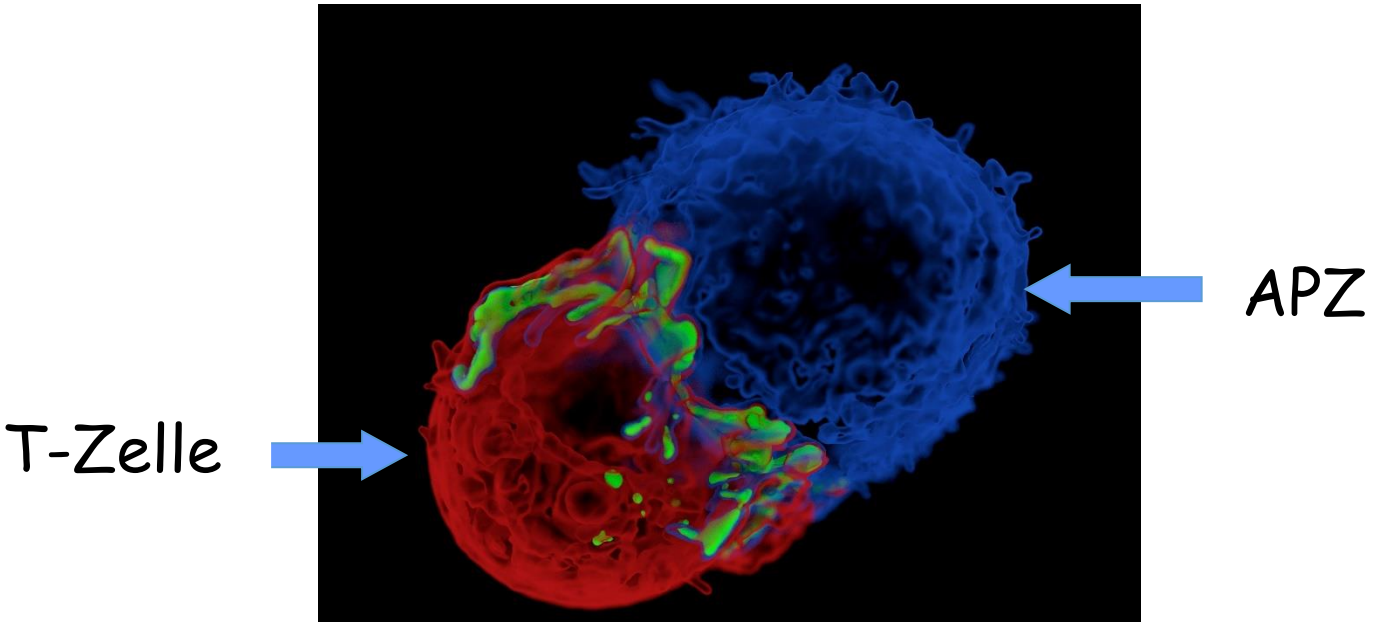
Bedeutung der Reifung von DCs:

Viele Membranproteine, die für eine erfolgreiche Antigenpräsentierung benötigt sind, erscheinen auf der Oberfläche der DCs erst infolge der Reifung, z.B.:

Adhesionsmoleküle: ICAM-1
Costimulationsmoleküle: B7
Chemokinrezeptoren: CCR7

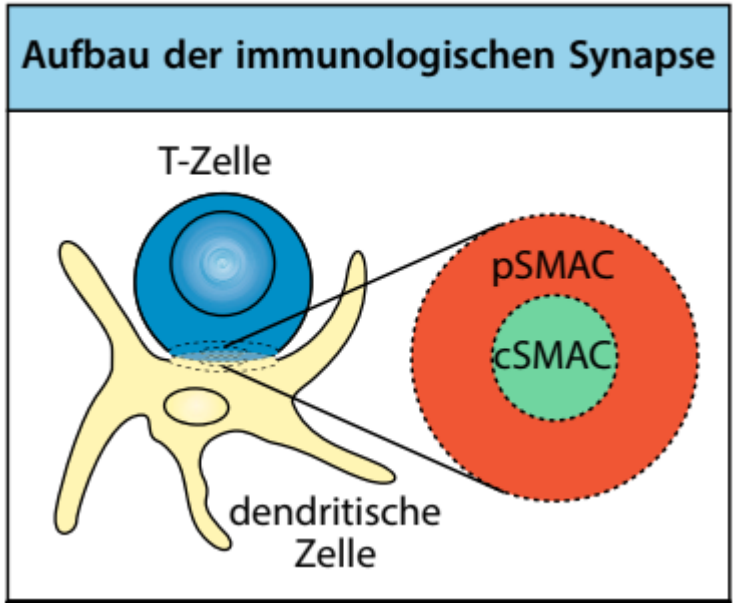


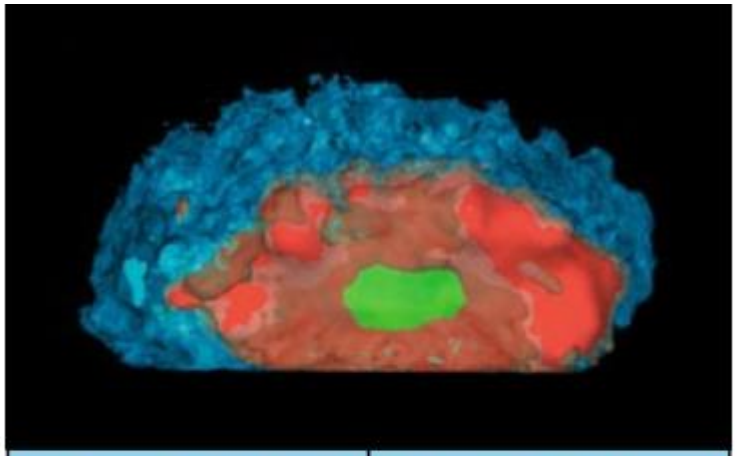
Die erfolgreiche Antigenerkennung benötigt den Aufbau eines speziellen Kontakts, namens immunologische Synapse, zwischen APZ und T-Zelle.



Als Erstes wird zwischen dem interagierenden APZs und T-Zellen eine immunologische Synapse herausgebildet

- Die Membranoberfläche der Kontaktstelle wird mit Hilfe von lipid rafts völlig neuorganisiert: eine temporale Synapse entsteht
- SYNAPSE AUSSEN: peripheral supramolecular activation complex (pSMAC) - nur Adhesionsproteine
- SYNAPSE INNEN: central SMAC - TZR, Korezeptor (CD4 oder CD8), MHC-Peptid





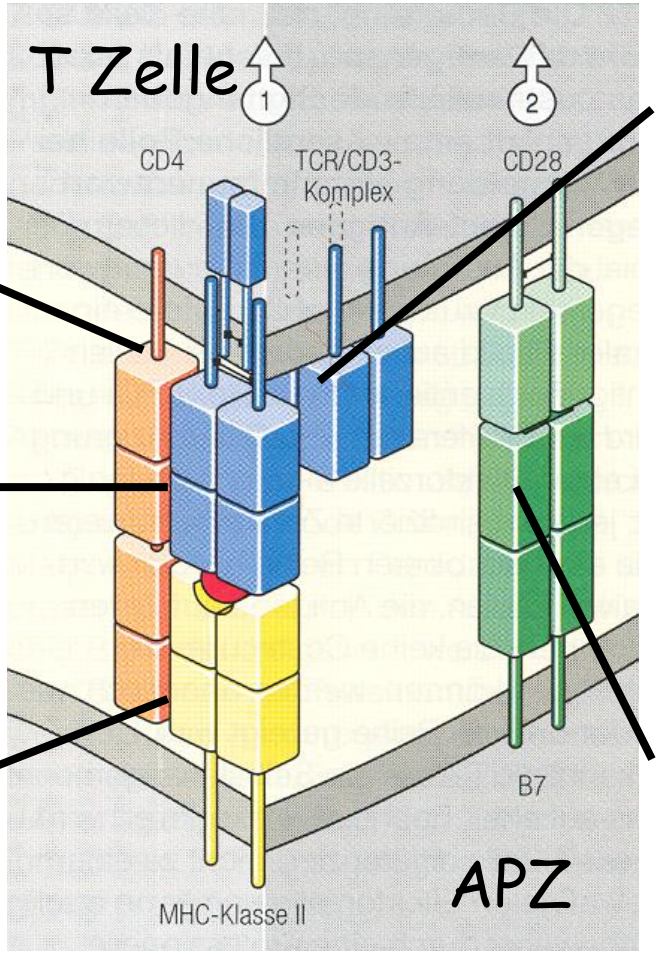
äußerer Ring (rot) pSMAC	innerer Ring (grün) cSMAC
LFA-1:ICAM-1 Talin	TCR, CD4, CD28 Peptid:MHC CD8, PKC-ε

Die Synapse ermöglicht die Ausführung eines komplizierten Rituals mit vielen Teilnehmern: die Antigenerkennung

CD4 / CD8 Korezeptoren:
MHC-Restriktion
Sie checken, ob die T-Zelle ein geeignetes MHC gebunden hat. CD4 erkennt MHCII (MHC für Th Zellen) CD8 bindet MHC I (MHC für Tc Zellen)

TZR:
Spezifität
Checkt, ob die APZ "ihr" Antigen präsentiert hat

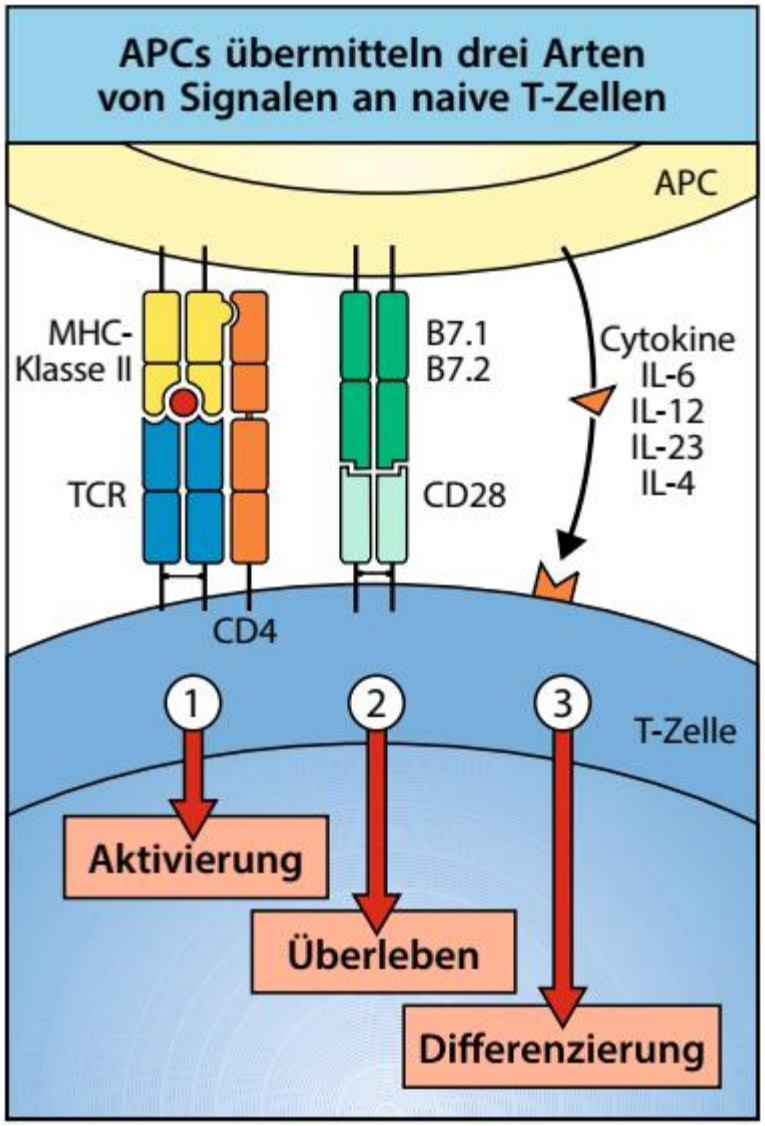
MHC:
Präsentierung
präsentiert das Antigen für die T-Zelle



CD3:
Signalübertragung mittels sog. ITAM-Elemente (Immune receptor Tyrosine based Activation Motifs): zwei Tyrosinreste in einem konservierten Motif

B7 / CD28:
Positive Costimulation
Bestätigt für die T-Zelle, dass die APZ in einem aktivierten Zustand ist. (sprich: die APZ zeigt nicht IRGENDEIN, sondern ein möglicherweise GEFÄHRLICHES Ag.)

Die korrekte Aktivierung von naiven T-Zellen erfordert drei unabhängige Signale:



Signal 1. Bindung des Peptid:MHC-Komplexes durch TCR und den Co-rezeptor (CD4 oder CD8): aktiviert die TZR Signalübermittlung-Kaskade

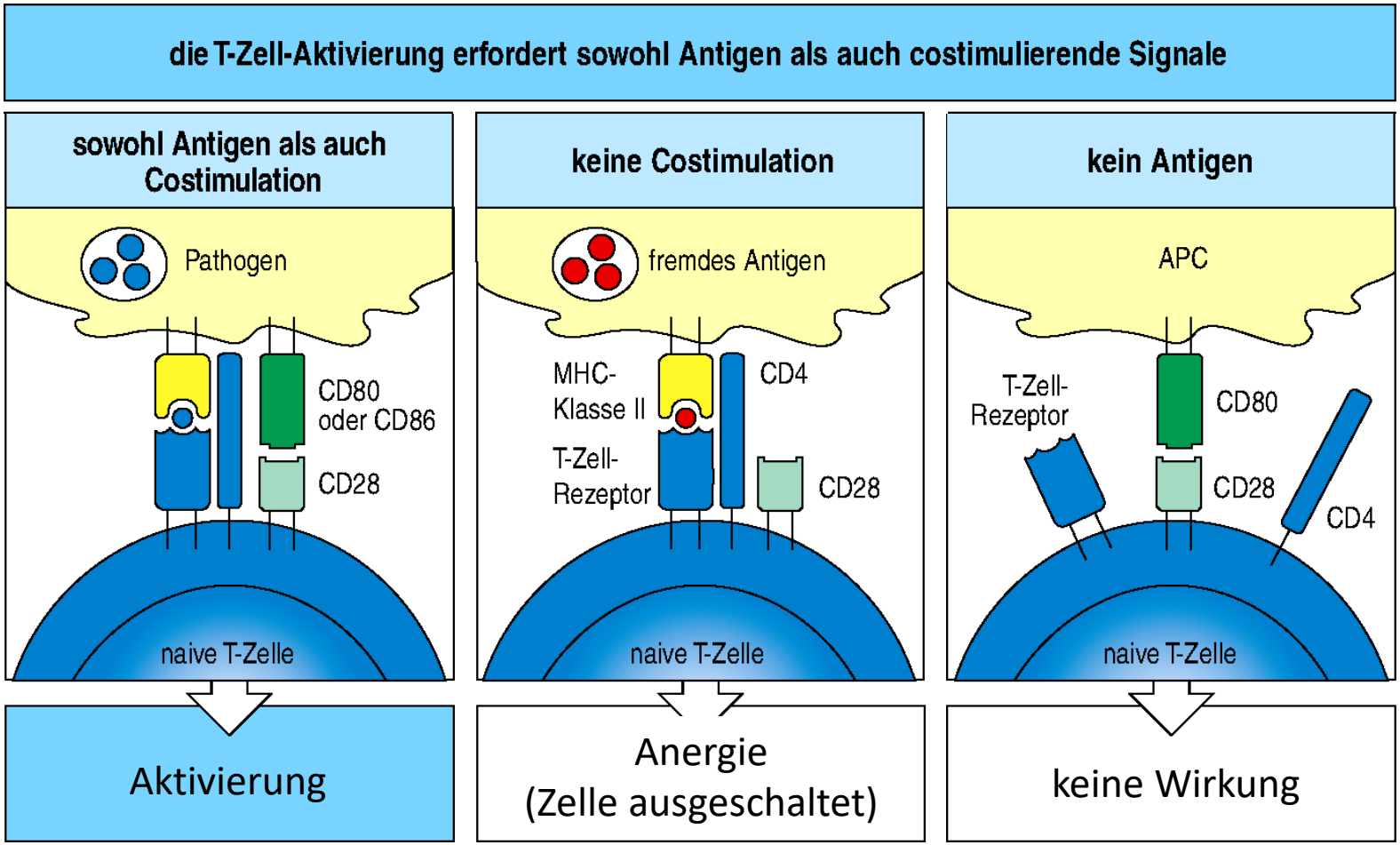
Signal 2. costimulierendes Signal von der APZ: ist benötigt für volle Aktivierung, Zellteilung, Überleben und Ausübung der Effektorfunktionen

Am besten bekannter Costimulator: B7.1 und B7.2 (CD80/CD86)
Rezeptor für B7 auf der T-Zelle: CD28

Signal 3. Cytokine freigesetzt von der APZ lenken die Differenzierung der T-Zelle; sie beeinflussen was für Effektorfunktionen, wie und wo ausgeübt werden

Die Bedeutung der Costimualtion

Aktivierung des TCRs alleine, ohne Costimulation (Signal 2) löst keine Aktivierung, sondern das genaue Gegenteil, Anergie aus



Nur reife, aktivierte APZs exprimieren B7, die das T-Zell-Wachstum anregen wollen.

Anergie:
Regulierte Unfähigkeit einer T-Zelle, innerhalb eines Zeitraums auf das selbe Antigen noch einmal zu reagieren.

Sinn: Die Anergie von T-Zellen ist ein wichtiger Sichercheitsmechanismus in der peripheren Toleranz gegen die Autoimmunität bzw. sinnlosen Immunantworten.

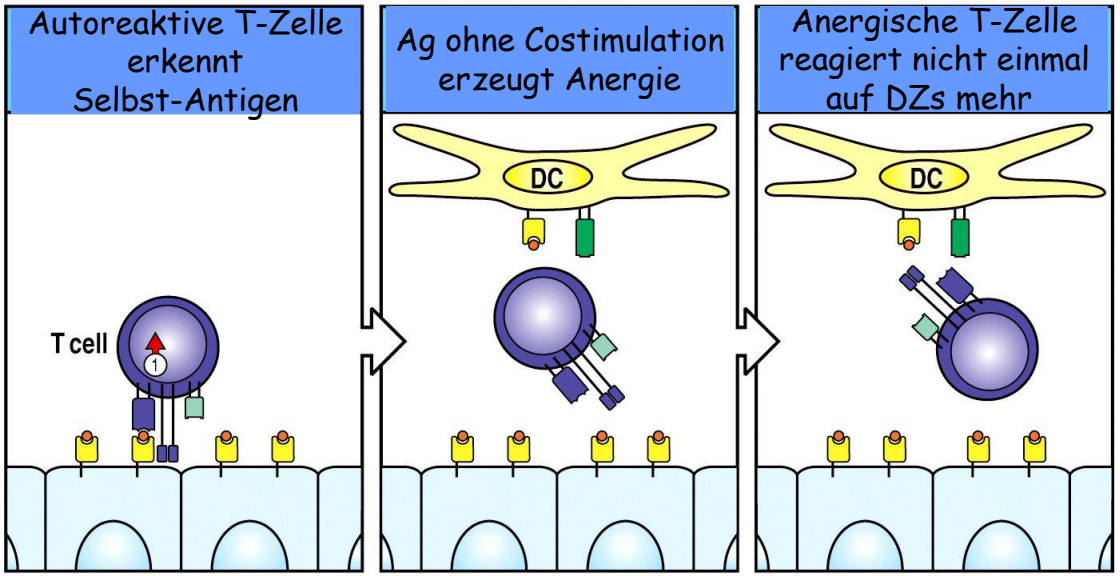


Figure 8-13 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Autoreaktive T-Zellen mögen zwar den Thymus manchmal verlassen, und mögen auch die körpereigenen Antigene in der Peripherie erkennen.

Da sie aber dabei von den APZs keine costimulierende Signale erhalten, werden sie sofort anergisch.

Neben Costimulatoren (z.B. B7) werden die T Zellen auch von Coinhibitoren (z.B. CTLA-4) beeinflusst

Aktivierte T-Zellen beginnen nach einer Weile CTLA-4 zu exprimieren. CTLA-4 bindet B7 ähnlich wie CD28, aber im Gegensatz zu CD28, CTLA4 hemmt die Aktivierung der T-Zelle anstatt sie zu steigern (Coinhibition)

Sinn: Eingebaute Bremse in der T-Zell Antwort: keine T-Zelle kann unendlich lang aktiv bleiben

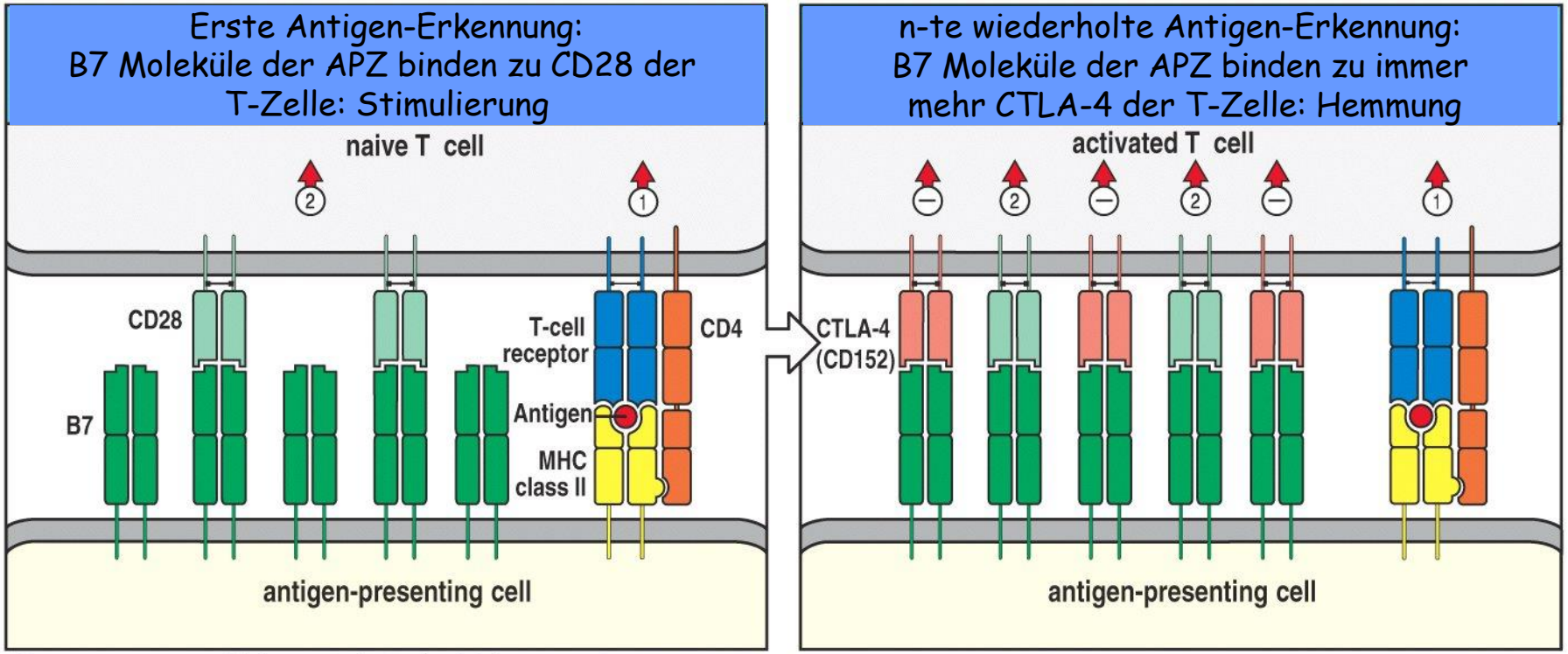
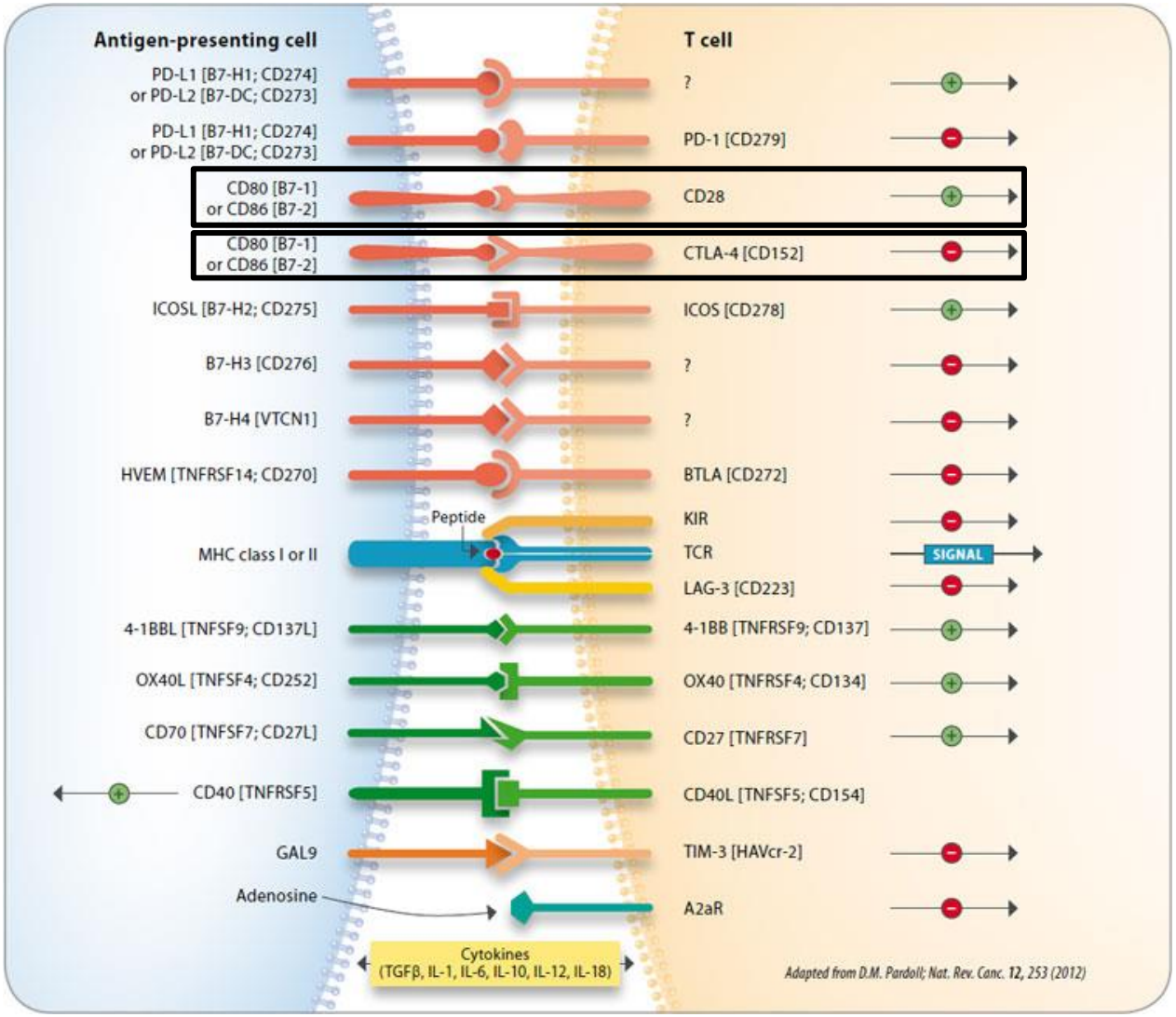


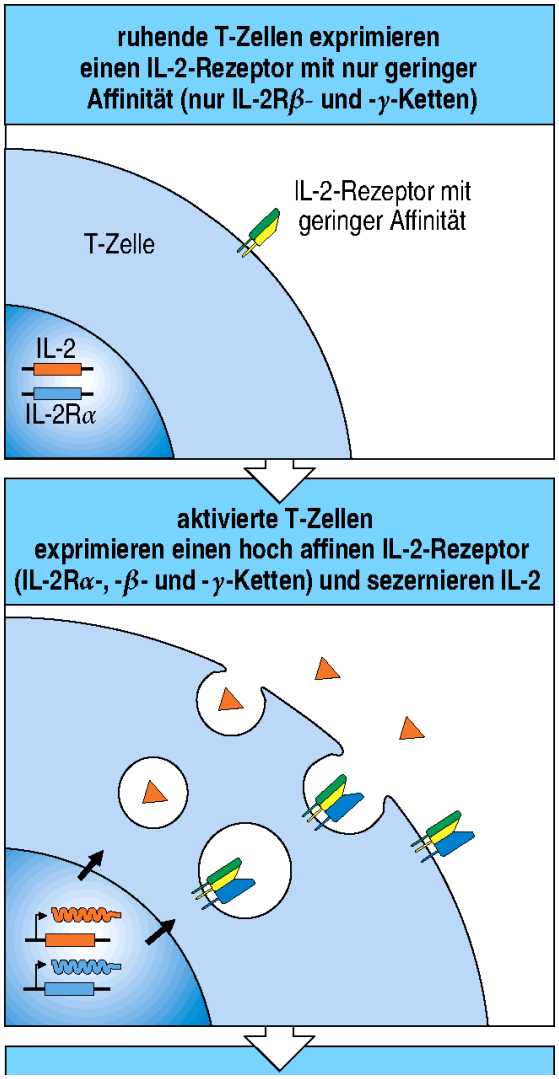
Figure 8-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

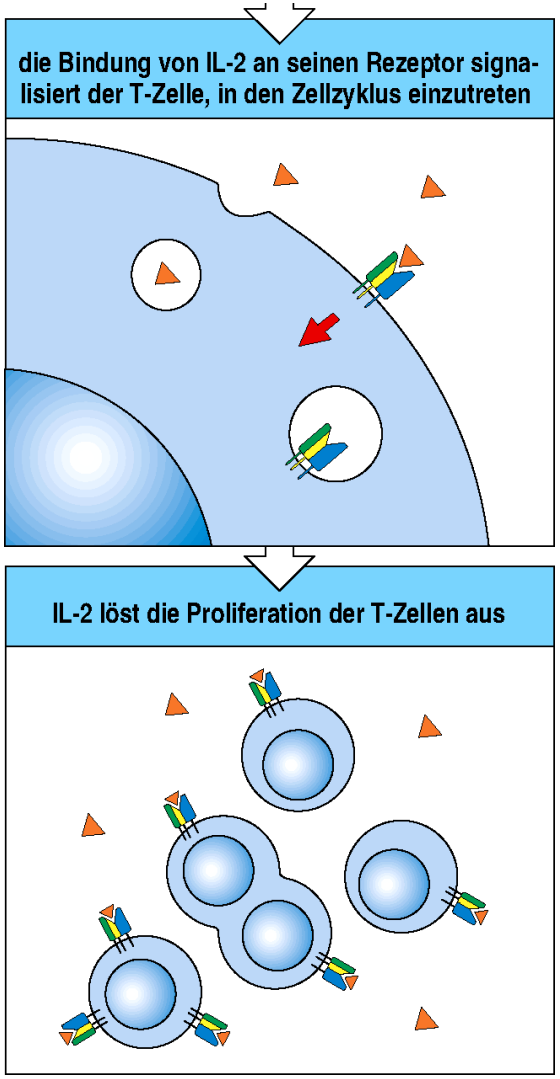
Es existieren noch sehr viele weitere costimulatorische und coinhibitorische Wege (welche Sie noch nicht lernen müssen)



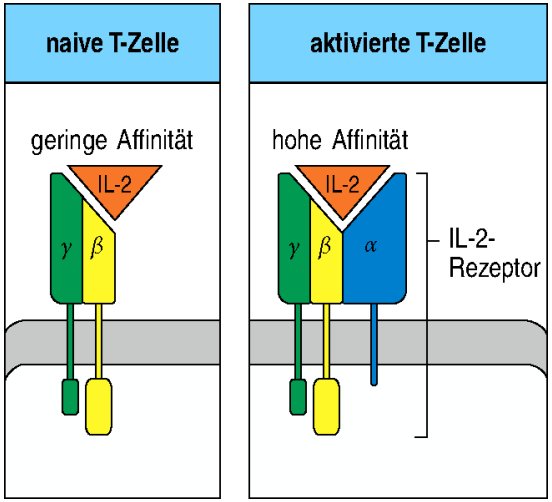
Sinn: Feine Regulation der T-Zell Antwort; Länge, Typ, Stärke der Antwort kann beeinflusst werden, Lebenszeit der Effektorzelle bestimmt werden, usw.

Die Costimulation induziert autokrine IL-2 Sekretion, und erlaubt dadurch eine rasche Teilung der Ag-spezifischen T-Zelle





Die Struktur der IL-2 Rezeptor:



Die Rolle der Kostimulation: Sie steigert die Intensität der IL-2 Signaling um das 100-fache

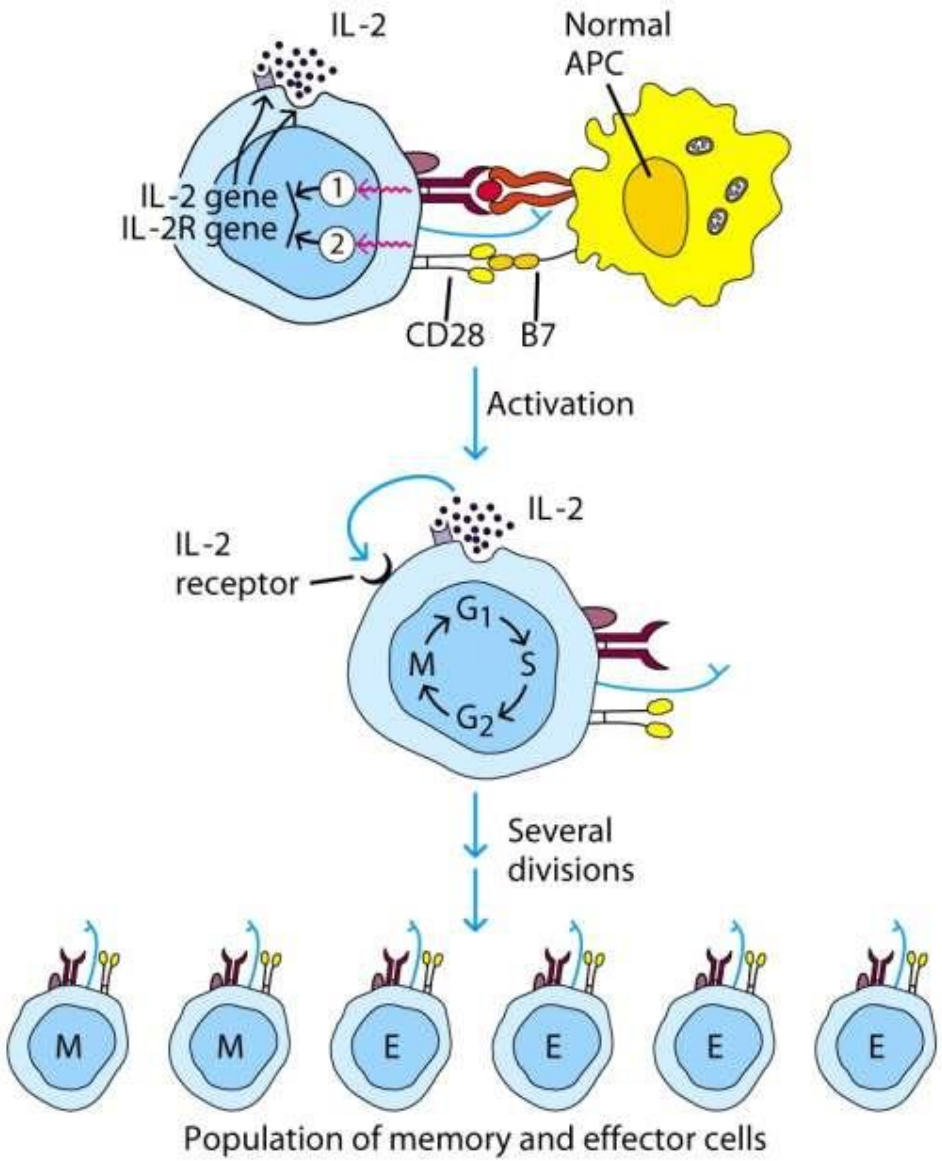
Die rasche Teilung der aktivierten T-Zelle erzeugt eine Mini-Armee von T-Zellen mit der selben Antigenspezifizität

Die Antigenpräsentierung hat das Ziel, die T-Zellen in dem Körper zu finden, welche ein gefährliches Antigen / Erreger erkennen.

Für ein typisches Antigen gibt es nur ca. 100 spezifische T Zellen, zerstreut in dem Körper (!).

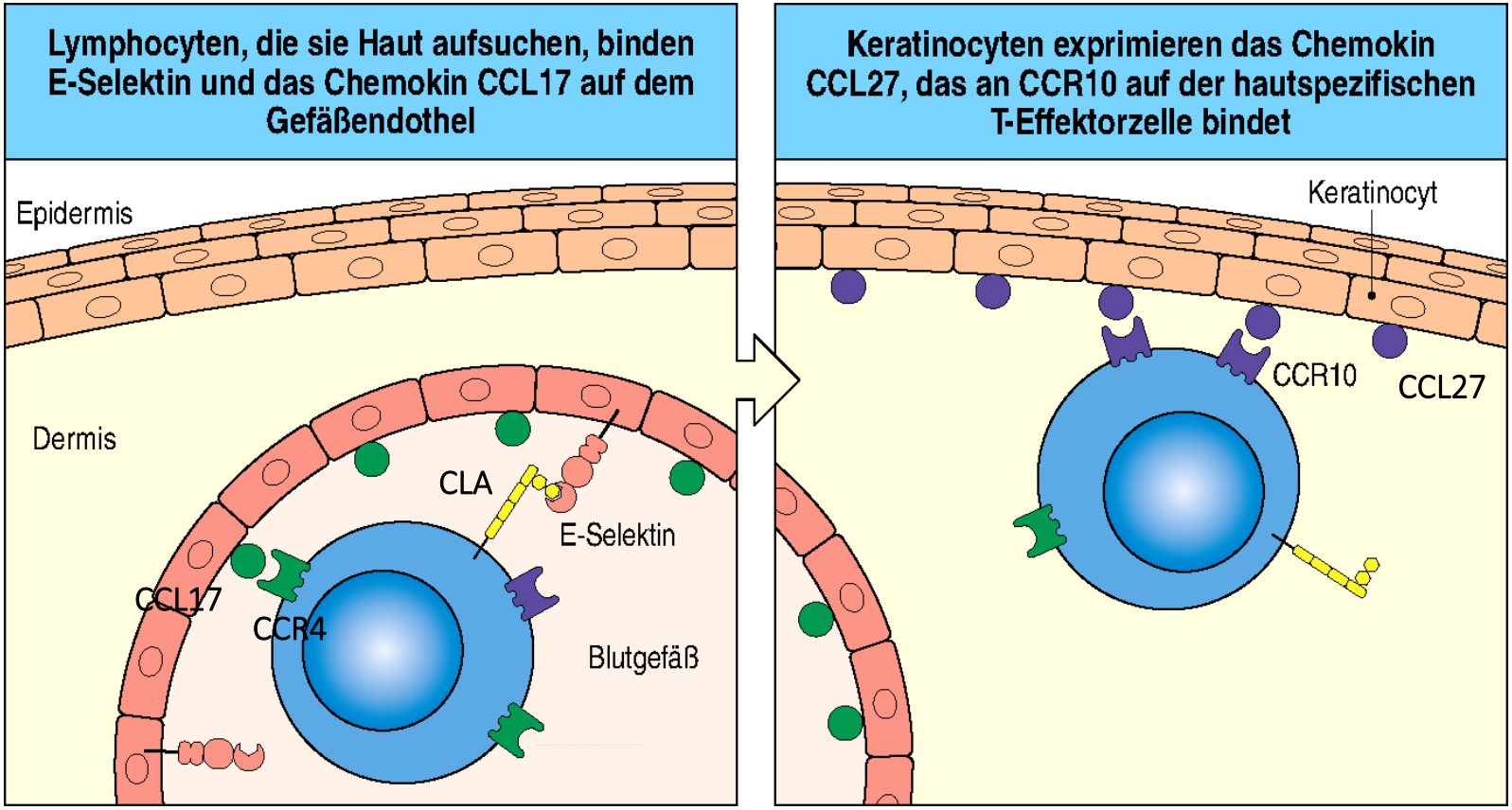
In dieser geringen Anzahl sind sie wirkugslos.

Um das Antigen/ Erreger am bekämpfen zu können, erhalten diese selektierte T-Zellen das Erlaubnis, sich zu klonieren.



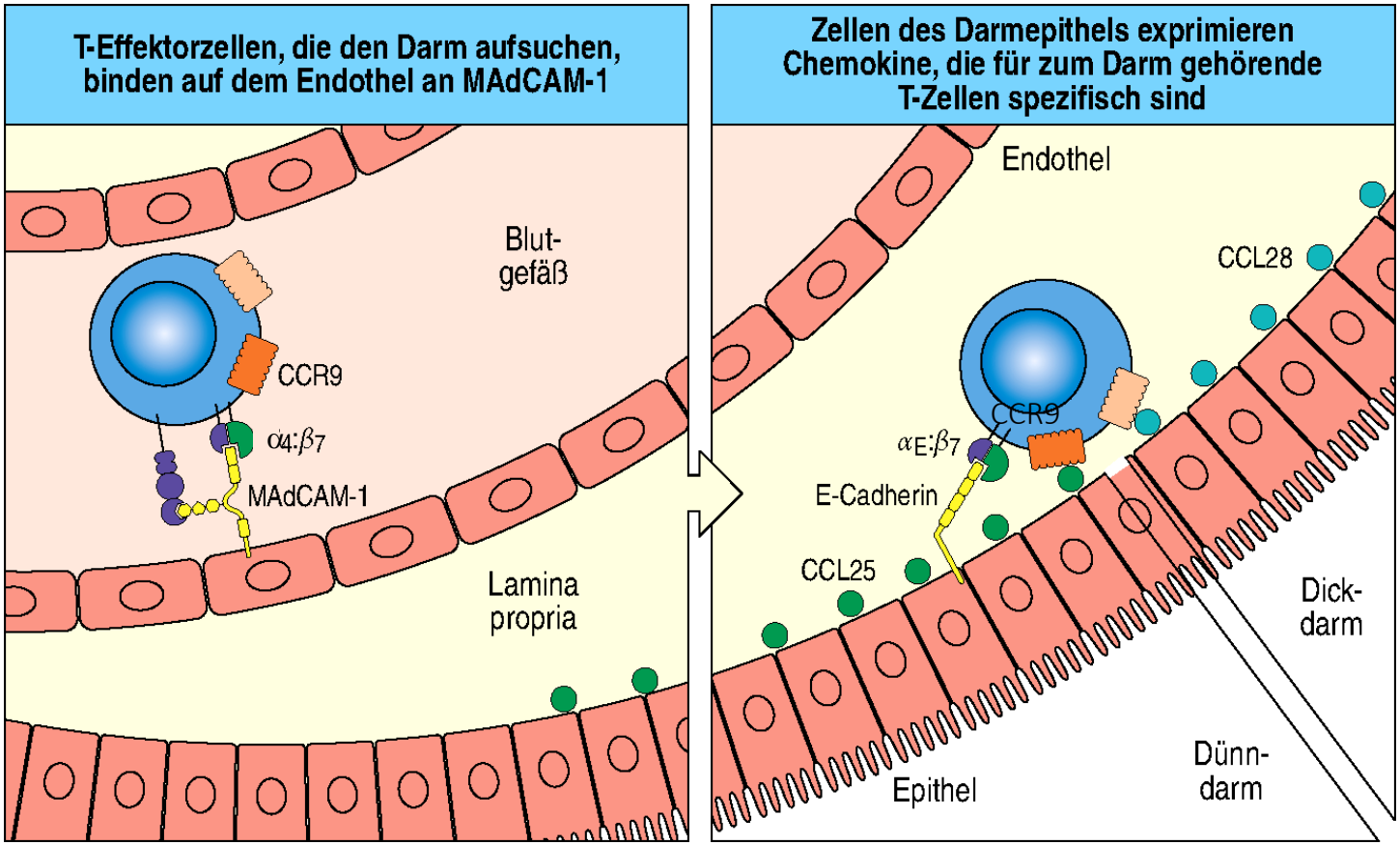
Regulation der Wanderung der aktivierten T-Zell-Klonen im Körper (Homing der Effektor T-Zellen zum Infektionsherd)

Aktivierte T-Zellen wandern in vielen angegriffenen Geweben nicht random, sondern gezielt ein. Ein Beispiel: Homing in die Haut benötigt CCR4/CCR10/CLA



Regulation der Wanderung der aktivierten T-Zell-Klonen im Körper (Homing der Effektor T-Zellen zum Infektionsherd)

Aktivierte T-Zellen wandern in vielen angegriffenen Geweben nicht random, sondern gezielt ein. Ein zweites Beispiel: Homing in den Dünndarm: Integrin α4β7/CCR9



Die Programmierung der Homing der Effektor T-Zellen

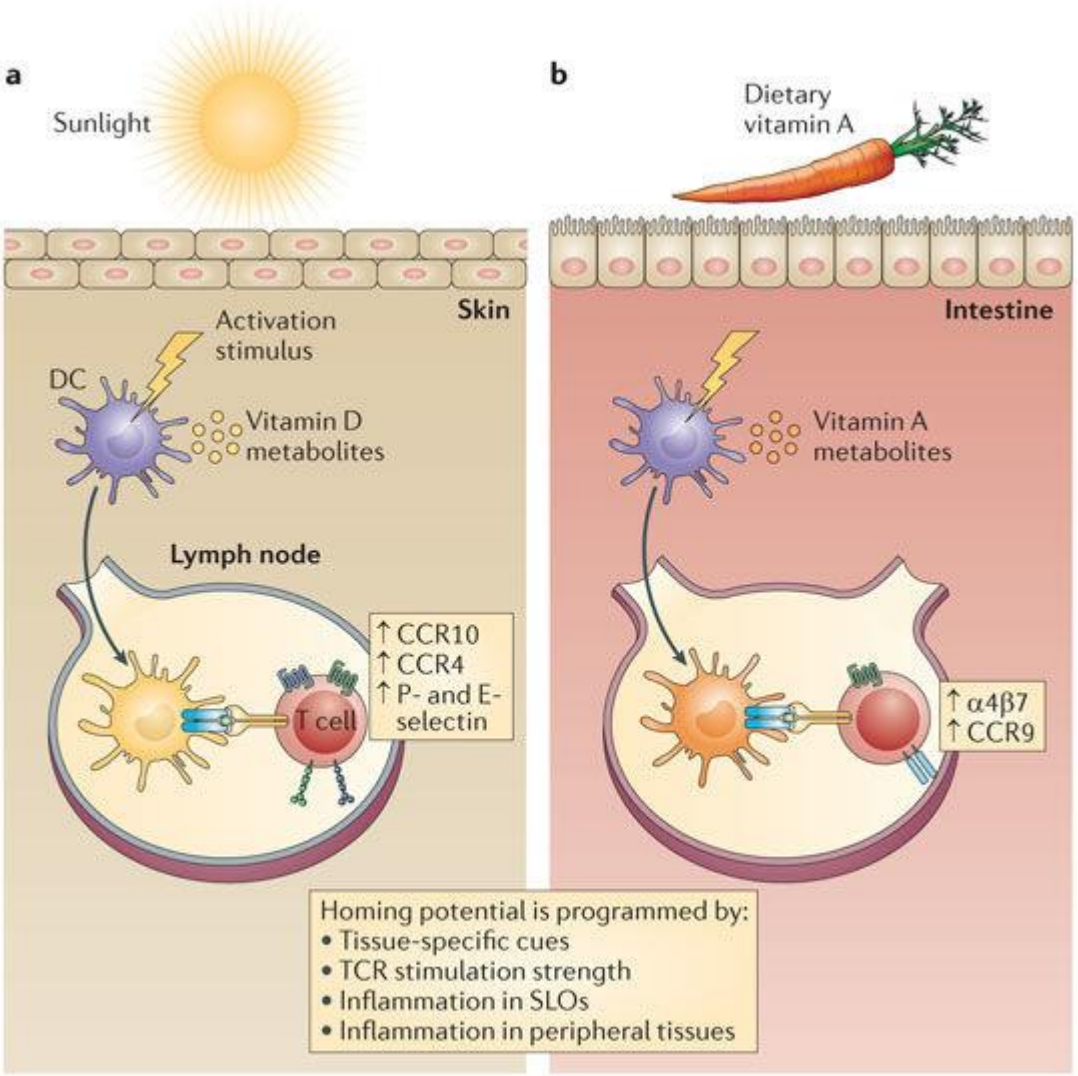
Die verschiedenen Homing-Programme von Effektor T-Zellen werden u.a. von DCs, während der Ag Präsentierung festgelegt.

Wenn DCs bei Ag-Präsentierung Vitamin D3 Metabolite (1,25$(OH)_2D_3$) freisetzen:

T Zelle geht in die Haut

Wenn DCs setzen bei Ag Präsentierung Vitamin A metabolite (ATRA) freisetzen:

T Zelle geht in den Dünndarm



Kapitel 3: Das wunderbare Leben einer aktivierten αβ T-Effektorzelle

Es existieren zwei verschiedene Typen von Effektor T-Zellen

Cytotoxische T-Zelle (Tc, CD8+)

Gezielte Vernichtung von Zielzellen

Helfer T-Zelle (Th, CD4+)

Leitung der Immunantwort

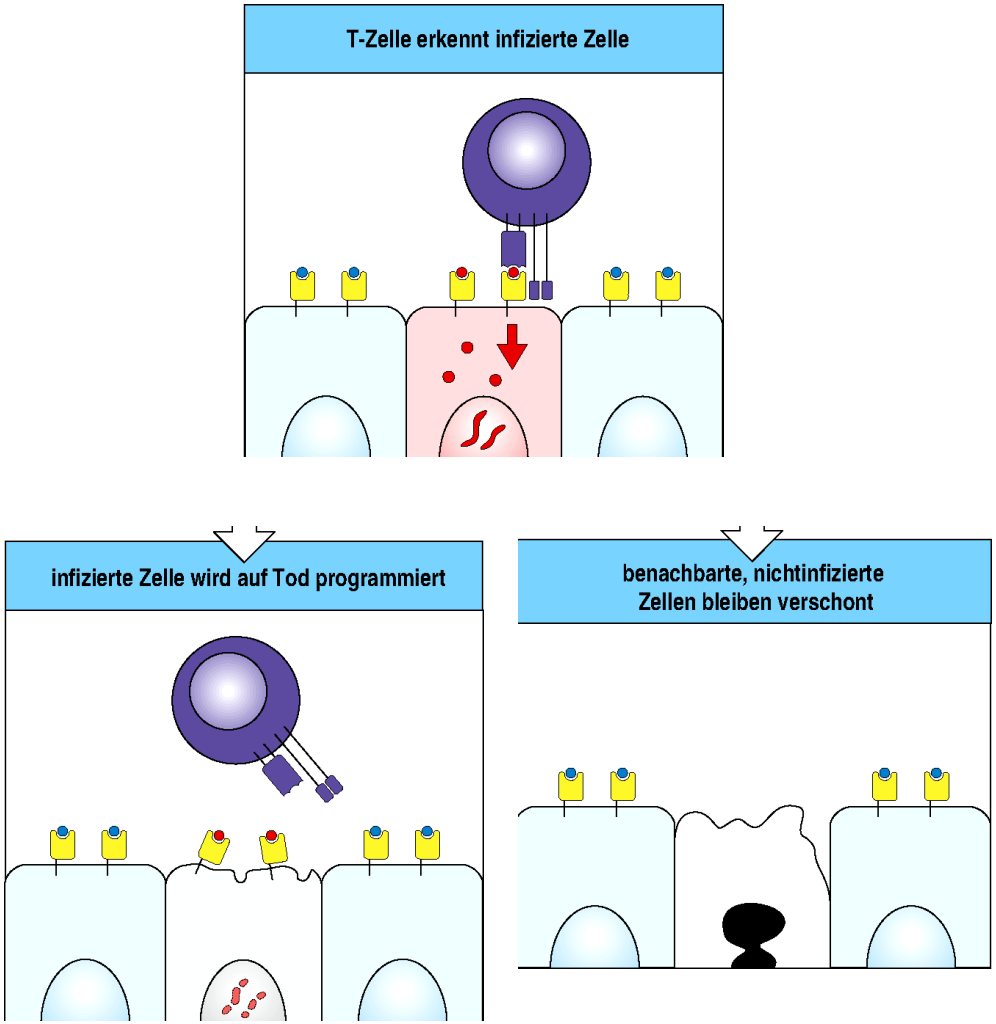
CD8+ Tc Zellen sind die Hauptkomponente der zellulären Immunantwort

CD8+ Tc erkennen allerlei ENDOGENE Antigene auf MHCI von APCs welche aus dem ZYTOPLASMA

- von virus-infizierten Zellen,
- von intrazellulären Bakterien infizierten Zellen,
- von intrazellulären eukaryo-tischen Parasiten befallenen,
- von Krebszellen, also

körpereigenen Zellen stammen, und VERNICHTEN diese Zellen.

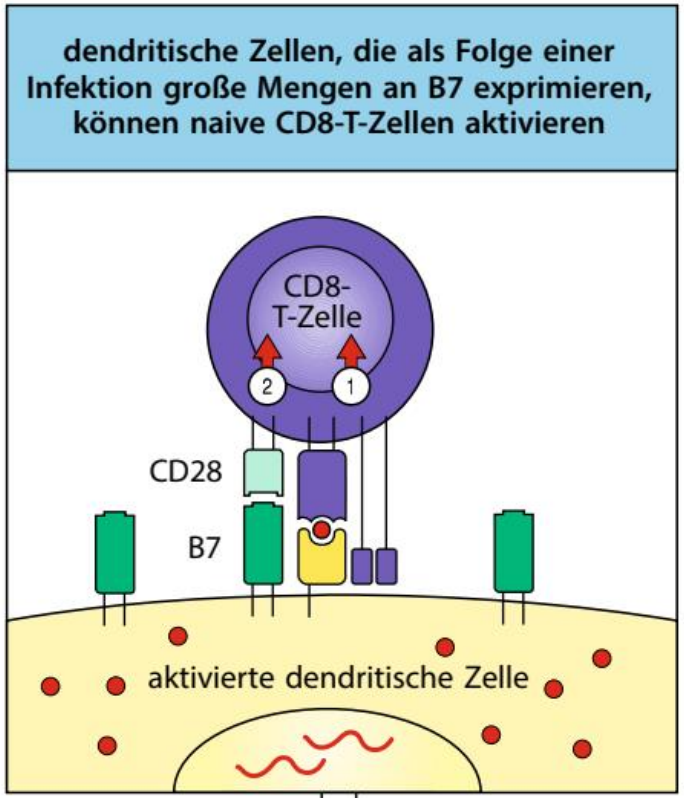
CD8+ Tc töten ihre Zielzellen selektiv, mit hoher Präzisität, ohne benachbarte, gesunde Zellen zu beschädigen.

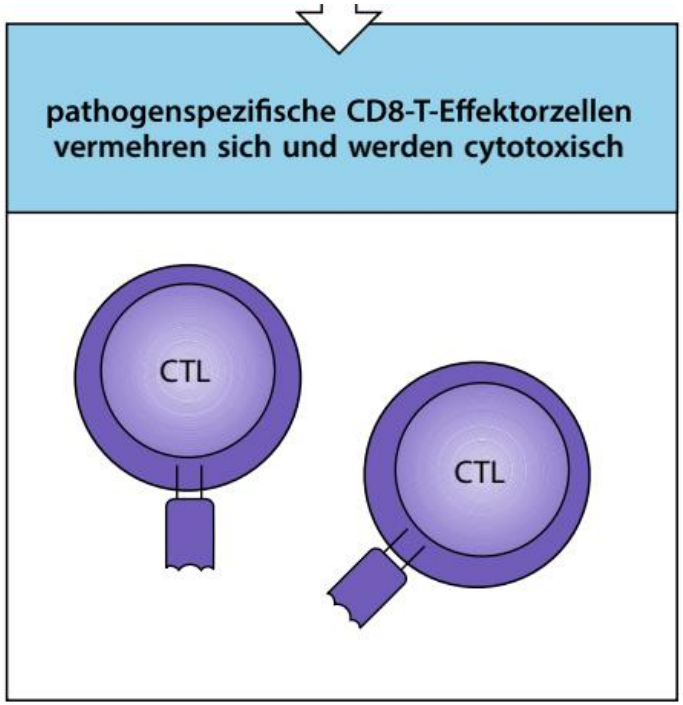


Bildung von CD8+ Effektorzellen durch reguläre Antigenpräsentierung

Naive CD8+ T-Zellen können nur in speziellen Fällen von der APZ alleine aktiviert werden.

Nur virus-infizierte DCs sind in der Lage, virale Antigene als endogene Antigene auf MHCI zu präsentieren und damit naive CD8+ T-Zellen zu aktivieren.





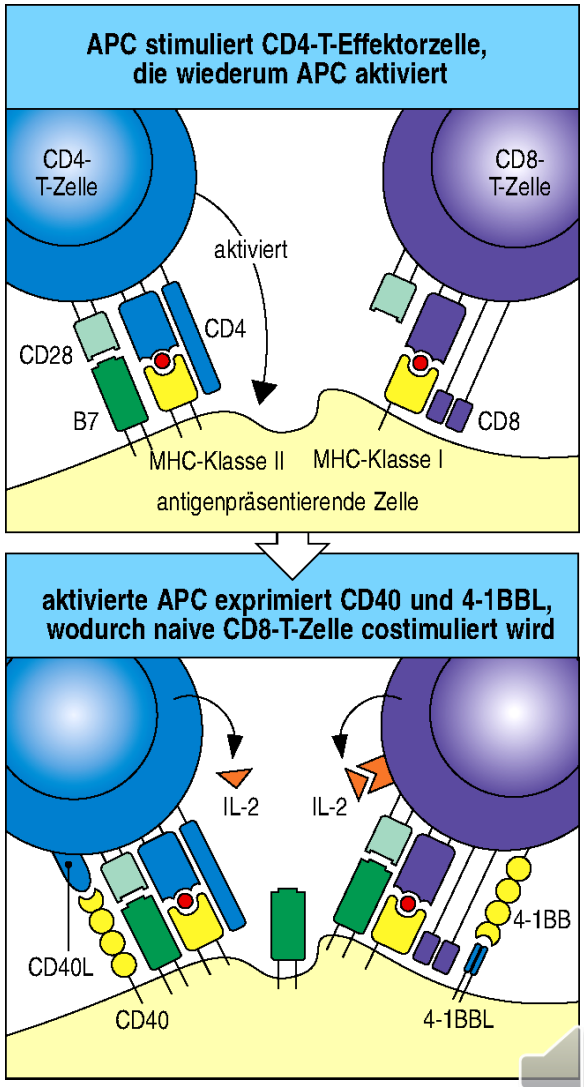
Bildung von CD8+ Effektorzellen durch Kreuzpräsentierung

Falls ein Virus aber DCs nicht infiziert, nur andere körperliche Zellen (oft ist der Fall), geht dies nicht.

In diesen Fällen müssen virale Partikel von der DC aus der Umgebung durch Endocytose aufgenommen, und als exogene Antigene auf MHCI für die CD8+ T-Zelle präsentiert werden.

Die Präsentierung von exogenen Antigenen auf MHCI (nicht MHCII, wie üblich) ist die sog. Kreuzpräsentierung

Kreuzpräsentierung für CD8+ Tc Zellen benötigt Hilfe von CD4+ Th Zellen. Eine Th-Zelle muss das Antigen auch erkennen, und es der APZ erlauben (licensing, CD40L), mittels speziellen Costimulatoren (4-1BBL), eine CD8+ T Zelle durch Kreuzpräsentierung zu aktivieren.

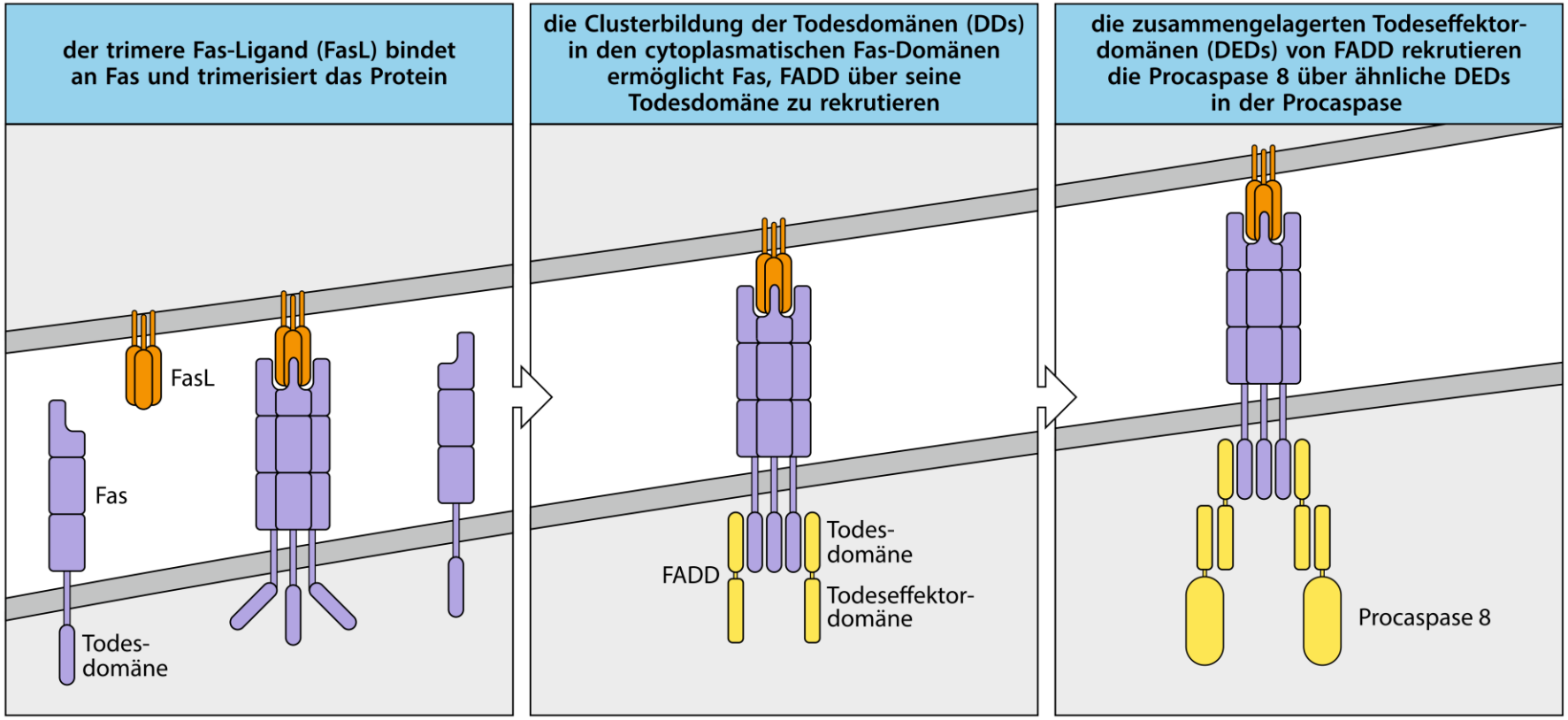


CTLs speichern cytotoxische Proteine in vorgeformten Granula,

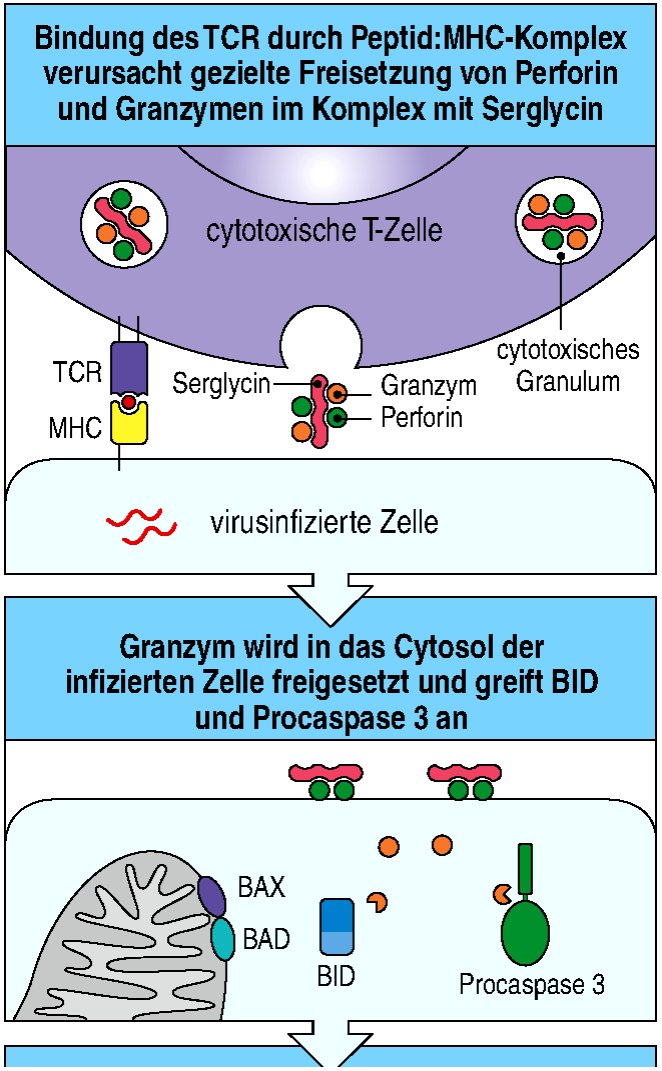
die sie beim Erkennen des Antigens durch gezielte Exocytose auf die Zielzelle freisetzen

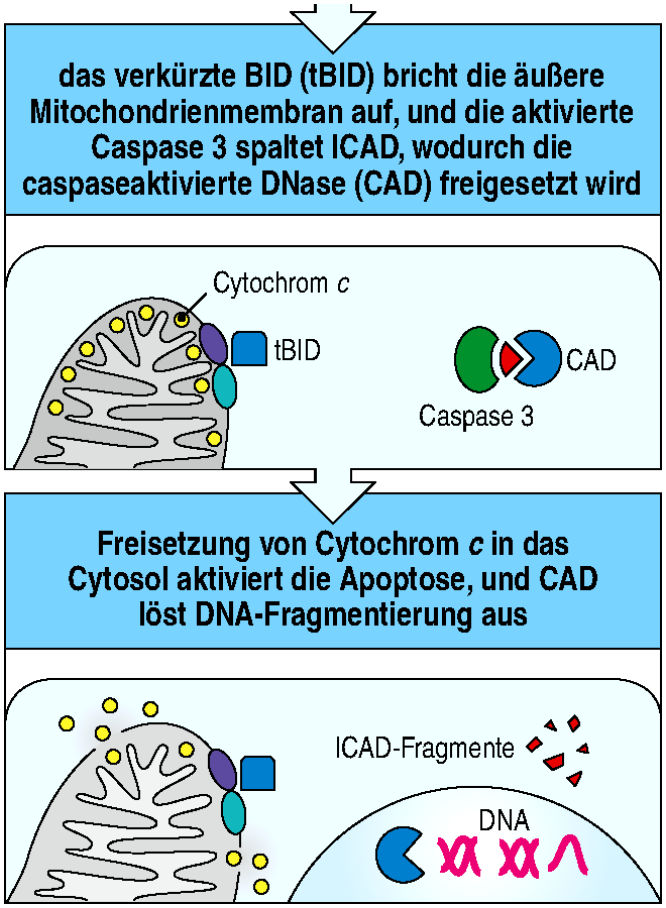
Cytotoxin	Wirkung auf Zielzellen
FasL, TRAIL, Lymphotoxin α (TNFβ)	induzieren apoptotische Signalübermittlungswege
Perforin-1 (P1)	polymerisiert und bildet Poren in der Zielmembran für Granzyme
Granzyme (Granzym B,A,K,H,M)	proapoptotische Serinproteasen. Ersetzen die Fuktionen der Caspasen der Zielzelle.
Granulysin	Antimikrobiale Wirkung

Cytotoxische T-Zellen (CTL) induzieren Apoptose der Zielzelle mit Hilfe von ihrem FasL oder Granzyme



Cytotoxische T-Zellen (CTL) induzieren Apoptose der Zielzelle mit Hilfe von ihrem FasL oder Granzyme





CD8+ Tc wirken nicht nur gegen Viren/Tumoren, sondern gegen allerlei intrazellulären Erreger

HBV
IFNγ
Degradation viraler RNA

HSV
Granzyme A
Forciert latente Infektion

RSV
FasL
Citotoxizität

Influenza
FasL>>Granzyme B
Citotoxizität

LCMV
Granzyme B
Citotoxizität

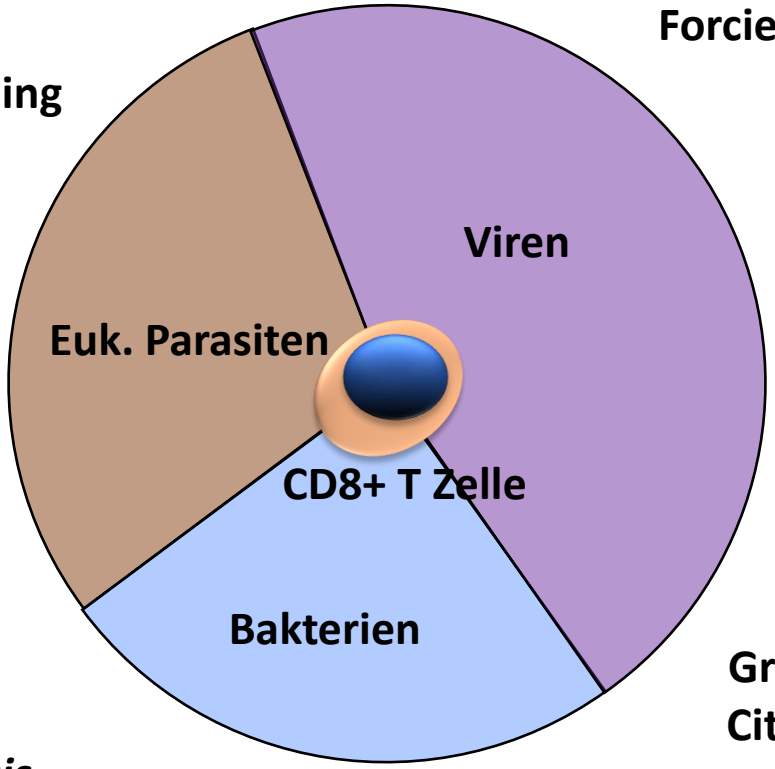
L. monocytogenes
MIP1-α
Rekrutiert andere Leukozyten

M. tuberculosis
IFNγ/Granzyme B,
Langfristiger Schutz/Lyse infiz. Mf

P. falciparum
IFNγ
Hepatozy NO; *P. f.* killing

T. gondii
IFNγ
Mf. NO; *T.g.* killing

T. cruzii
IFNγ
Mf. NO; *T.c.* killing



Kapitel 3: Das wunderbare Leben einer aktivierten αβ T-Effektorzelle

Es existieren zwei verschiedene Typen von Effektor T-Zellen

Cytotoxische T-Zelle (Tc, CD8+)

Gezielte Vernichtung von Zielzellen

Helfer T-Zelle (Th, CD4+)

Leitung der Immunantwort

CD4+ Th Effektor-Zellen dirigieren natürliche und adaptive Immunantworten mit ihren sezernierten Cytokinen

CD4+ Th erkennen allerlei EXOGENE Antigene auf dem MHCII von APCs, aufgenommen aus ihrer UMGEBUNG, und als Reaktion setzen sie VERSCHIEDENE CYTOKINE frei, um eine passende Immunatwort zu organisieren.

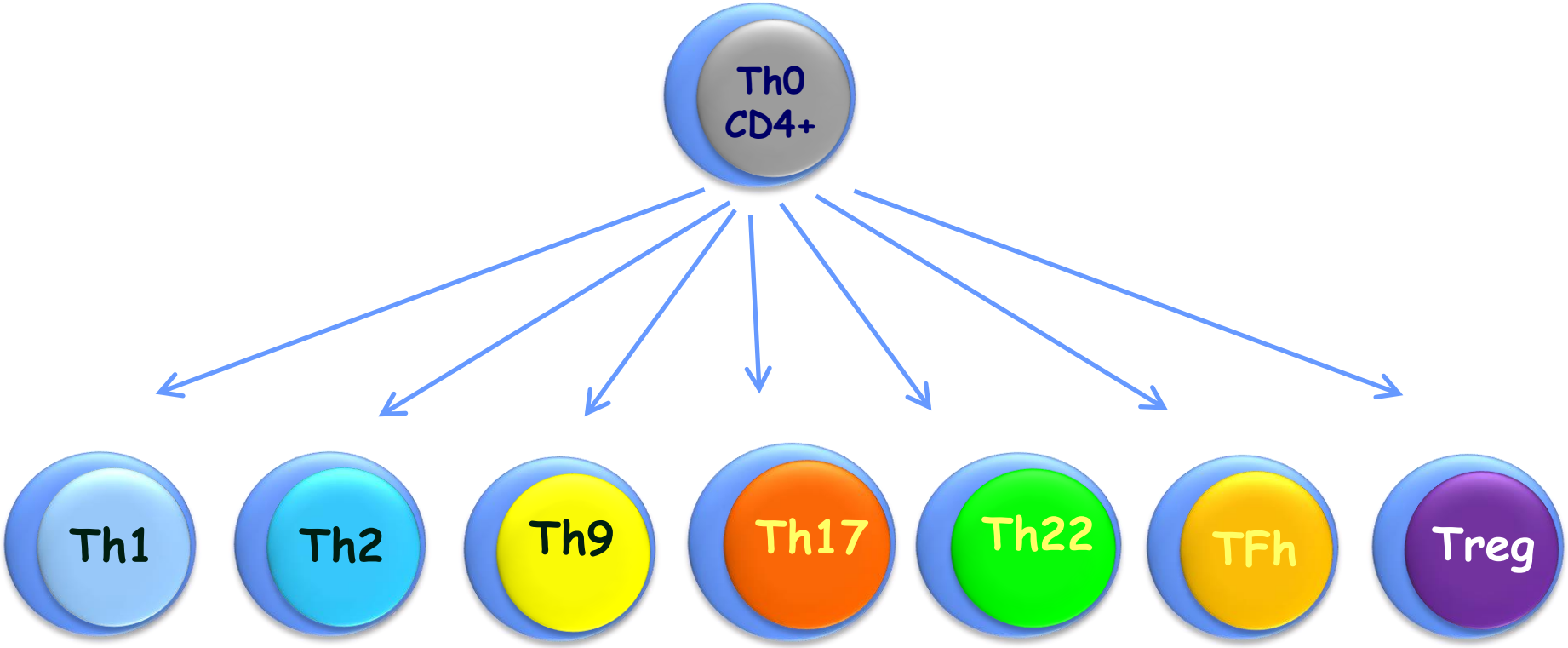
Das Cytokinprofil der Th Zelle wird von vielen Faktoren beeinflußt:

- als Erstes von dem Aufbau des Antigen selbst
- von der Qualität der APZ (DC, B-Zelle, Makrophage)
- von der Herkunft des Antigens (Darm, Haut, usw.)
- vom Ort der Präsentierung (Lymphknote, Milz, Tonsillen, usw.)
- von der Qualität, Menge und Kombination der Kostimulationsfaktoren
- vom lokalen Cytokin-Millieu (parallel laufende Immunantworten)

Das endgültige Cytokin-Profil einer CD4+ Th Effektor-Zelle repräsentiert immer eine Art Befehl-Päckchen für den Rest des Immunsystems.

Das Cytokin-Profil wird bei jedem Antigen einzeln optimalisiert, ist immer etwas anders ausgearbeitet, und beinhaltet nur diejenige Signale (Befehle) für das Immunsystem, welche zu der effizientesten Bekämpfung des Antigens / Krankheitserregers benötigt sind („fine-tuning" der Antwort).

Arten von αβ CD4+ Effektor Th Zellen

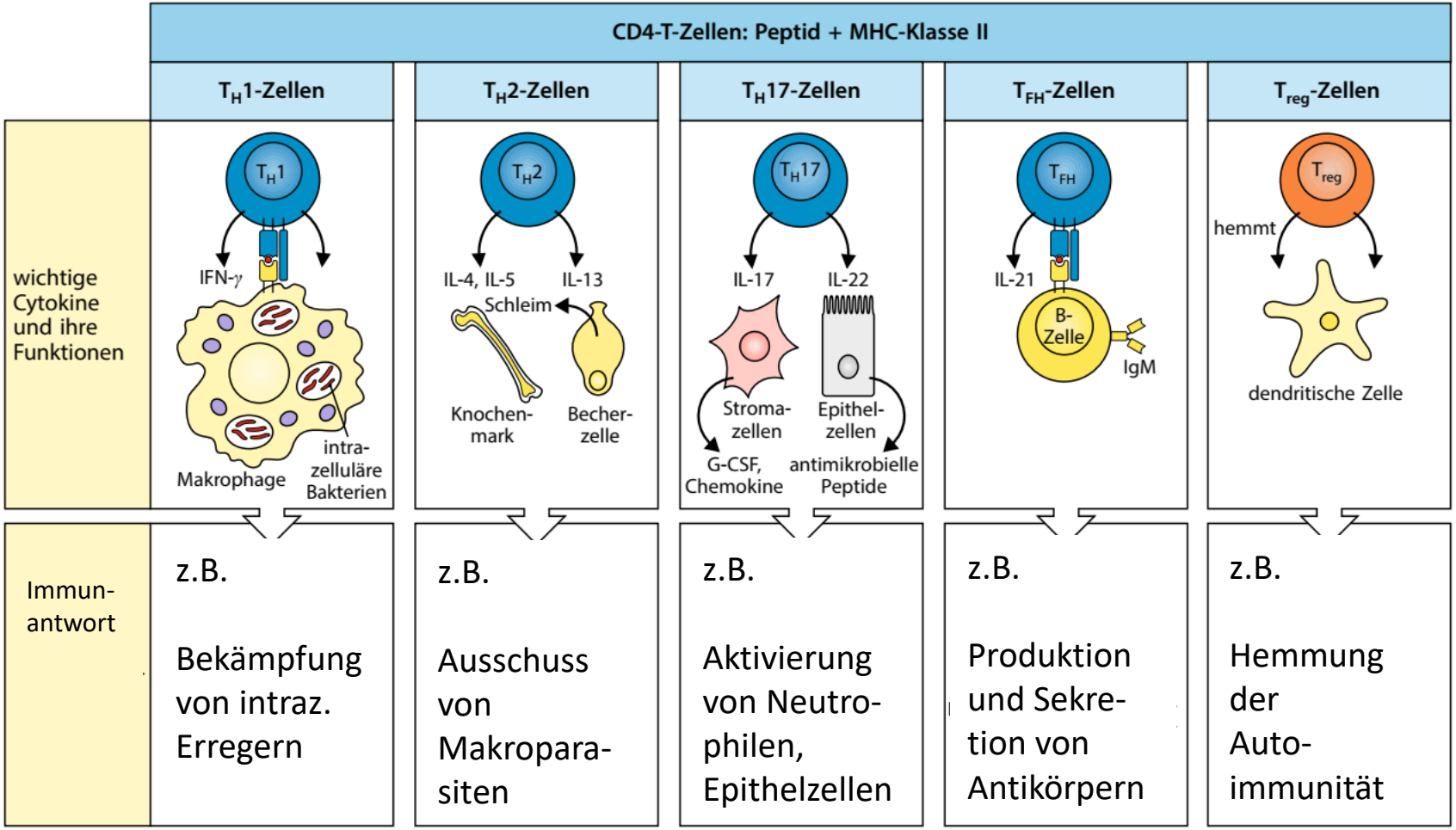


Sezerniertes Cytokin-Profil

IFNγ	IL4		IL17			IL10
TNFα	IL5	IL9	IL26			TGFβ
IL-2	IL13	IL10	IL22	IL22	IL21	IL35

Das Cytokinprofil der aktivierten Th Zelle entscheidet, was für eine Immunantwort zur Bekämpfung des Antigens gestartet wird

EINIGE BEISPIELE:

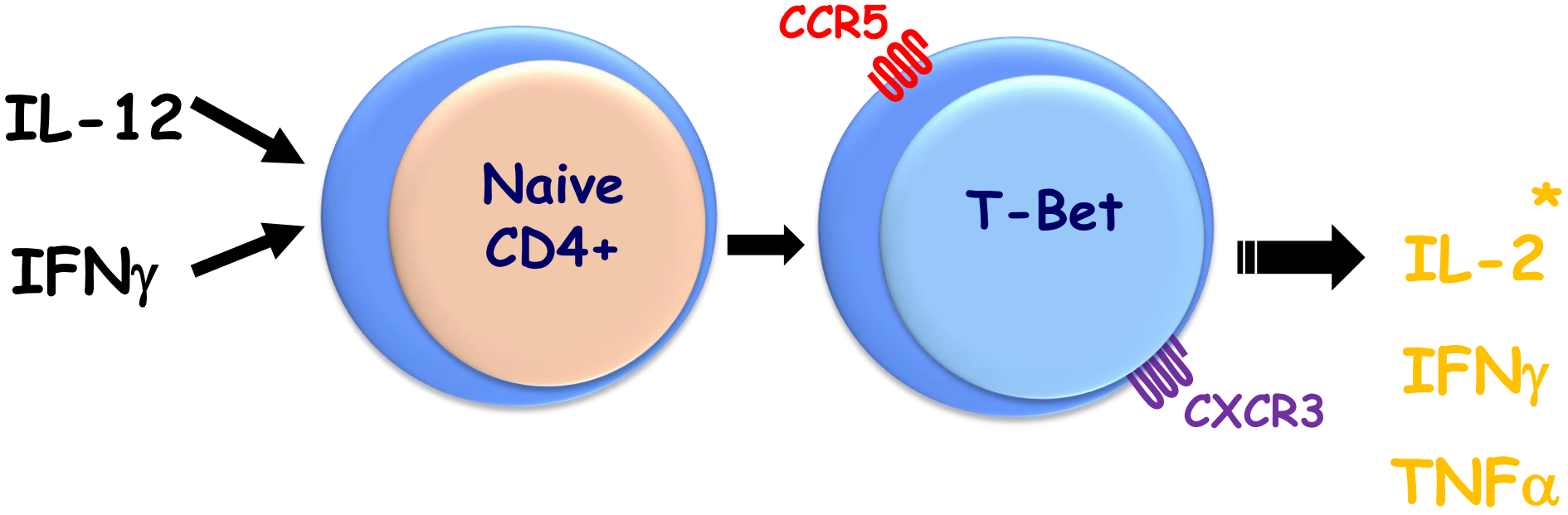


Th1 Zellen

Fördernde Zytokine:

Chemokinrezeptoren und Transkriptionsfaktoren:

Freigesetze Zytokine:



Koordinieren die Bekämpfung von intrazellulären Krankheitserregern:
Viren, intraz. Bakterien, Tumorzellen *

TH1 Zellen unterstützen generell ZELLULÄRE IMMUNANTWORTEN

Th1 Cytokine

Immunantworten gegen intrazelluläre Erreger (meist zelluläre Antworten) werden von Th1-Typ Helferzellen und von Th1-Typ Cytokinen geleitet:

IFNγ	Induziert MHCI und II Expression, blockiert Virus-replikation, aktiviert Tc, NK, und NKT Zellen. Stimuliert die Produktion von IgG Antikörpern, aktiviert infizierte Makrofagen. Hemmt IL-4 und die Differenzierung von Th2-Zellen.
IL-2	Wachstumsfaktor für T-Zellen. Verstärkt die Reaktivität von T- und NK- Zellen.
IL-12	Beeinflußt die Antigenpräsentierung, und unterstützt dadurch die Differenzierung von weiteren Th1-Zellen. Hemmt die Entstehung der Th2-Zellen durch Hemmung der IL-10 Sekretion. (wird von APCs produziert, von Th1 Zellen selbst nicht!)
TNFα,β	Aktivieren Makrophagen, induzieren Entzündung, Apoptose von infizierten Zellen

CD4+ Th1 Zellen – Hauptfunktion

Die Hauptfunktion der Th1 Effektor-Zellen ist die Unterstützung der Aktivierung, Reifung, und die Ausübung der zytotoxischen Effektorfunktionen von

CD8+ T Zellen (Tc, CTL)

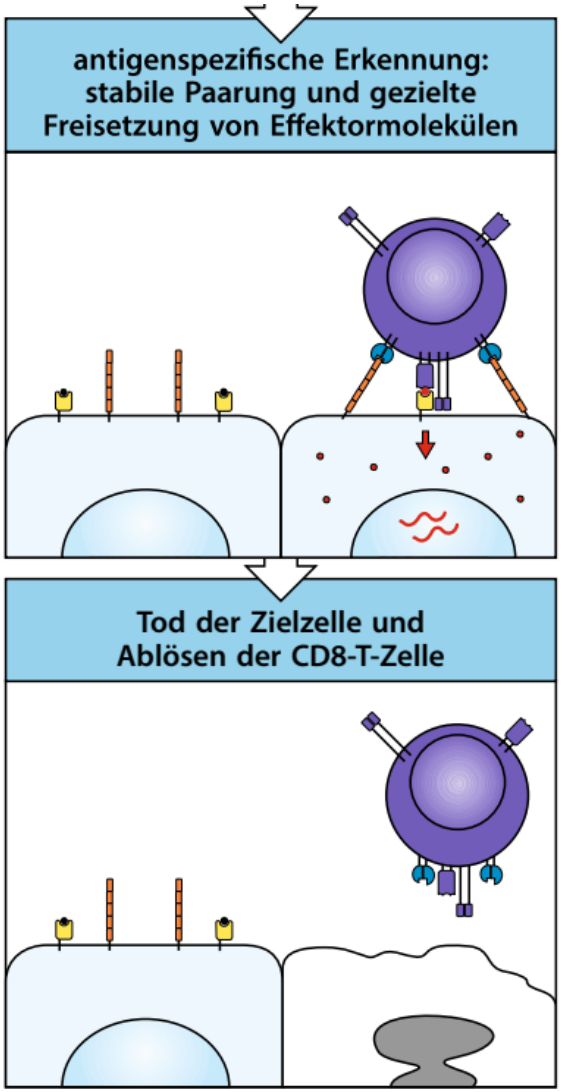
gegen endogene Antigene von körpereigenen Zellen (meist virusinfizierte und Tumorzellen)

Sie unterstützen auch die Aktivität von

NK und

NKT Zellen

M1 Makrophagen



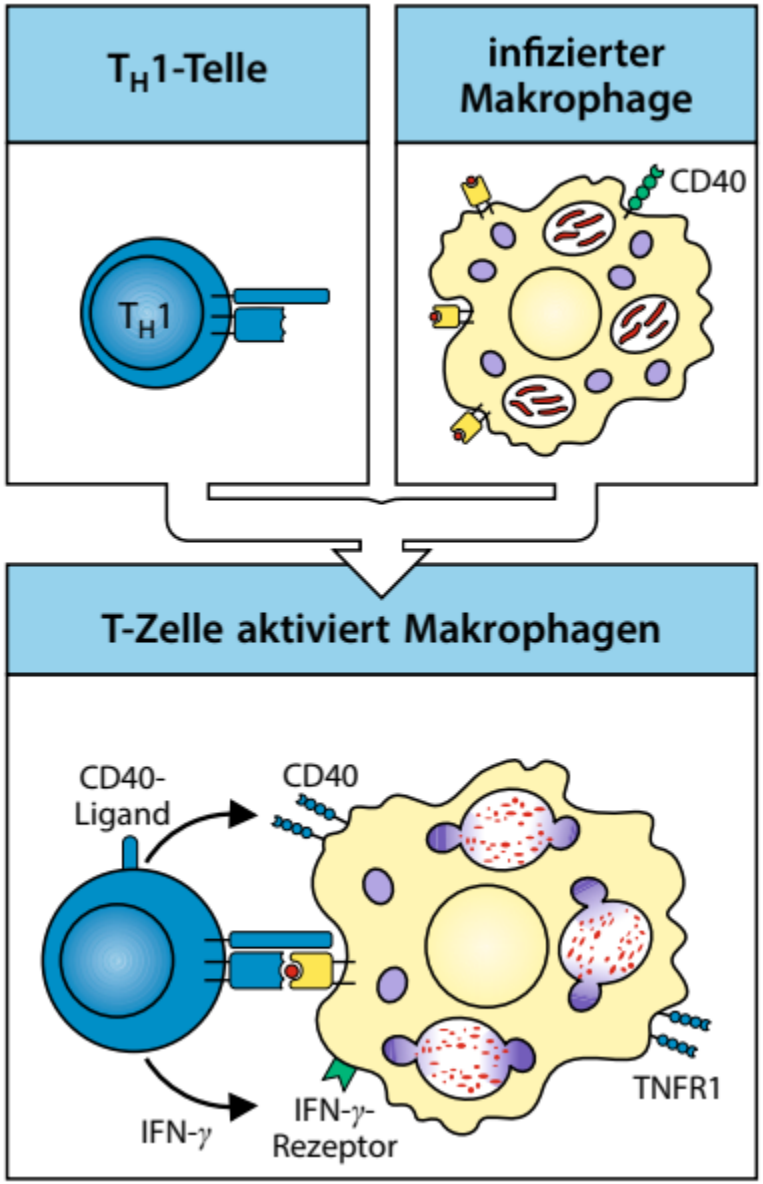
CD4+ Th1 Zellen – Hauptfunktion

Th1 Zellen können von intra-zellulären Pathogenen befallenen

M1 Makrophagen

mittels IFNγ hyperaktivieren. Dieser Mechanismus ist oft der einzige Weg um solche Erreger zu zerstören. Gegen Lepra, TBC, Listeria ist dieser Weg sehr effizient z.B.

Nachteil: Starke Gewebeschaden in den benachbarten gesunden Geweben wegen reaktive O-Radikalen, und extrem starke Entzündungs-reaktionen.

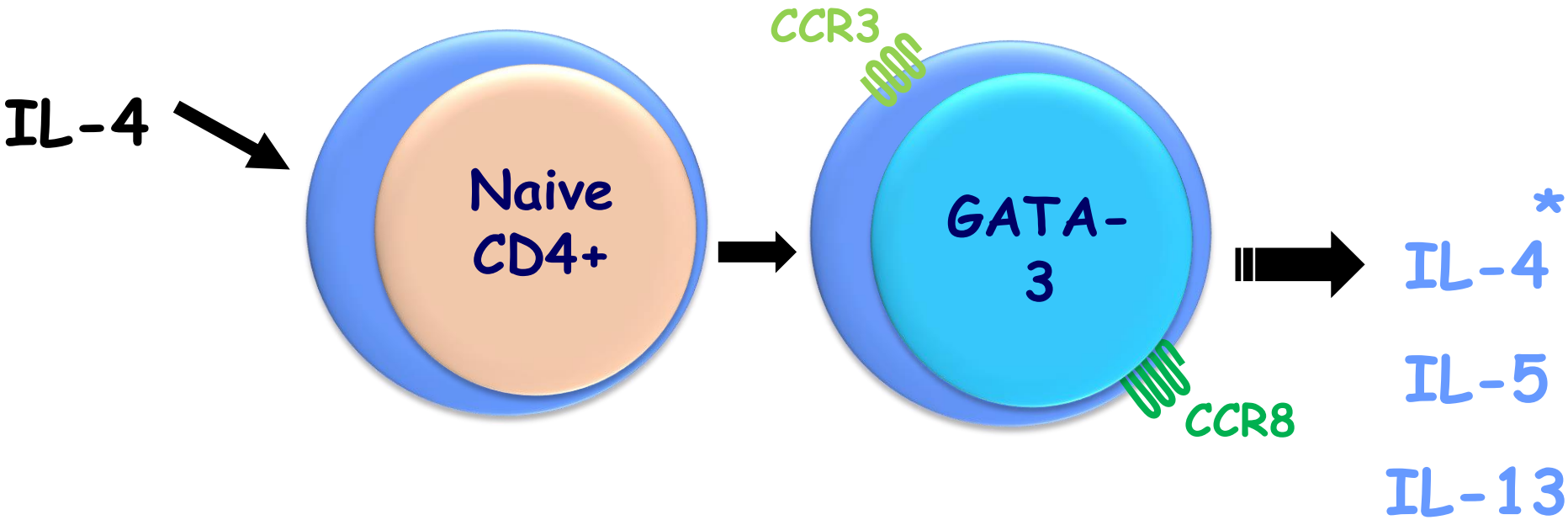


Th2 Zellen

Fördernde Zytokine:

Chemokinrezeptoren und Transkriptionsfaktoren:

Freigesetze Zytokine:



Koordinieren die Bekämpfung von extrazellulären Mikro- und Makroparasiten, Würmern, Allergenen *

TH2 Zellen unterstützen generell HUMORALE IMMUNANTWORTEN

Th2 Cytokine

Immunantworten gegen extrazelluläre Erreger (meist humorale Antworten) werden von sog. Th2-Typ Helferzellen und, von Th2-Typ Cytokinen geleitet:

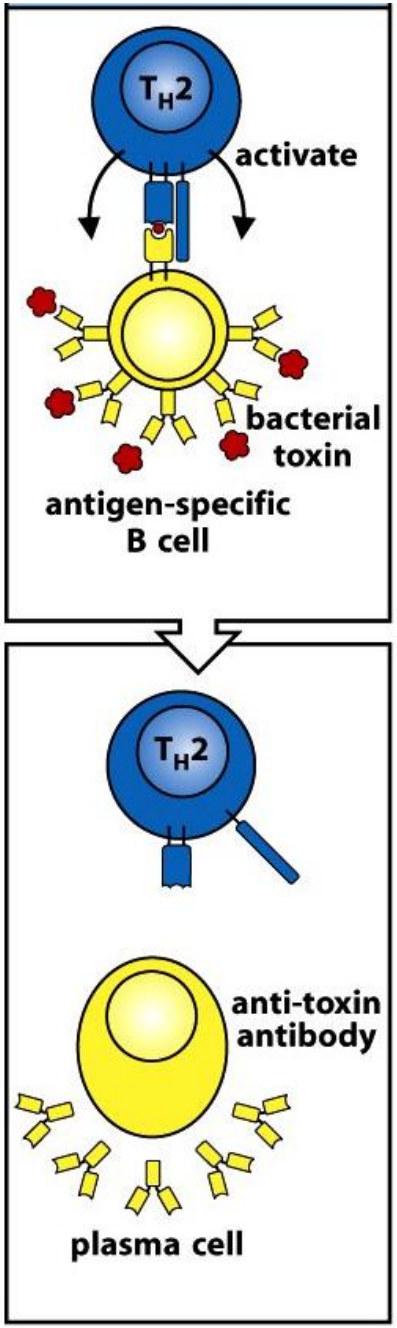
IL-4 Aktiviert B-Zellen, unterstützt ihre Antikörperproduktion und Klassenwechsel. Bevorzugt IgG1 und IgE Antikörper. Unterstützt das Überleben von Th2 Zellen. Hemmt die M1 Makrophagen, die IFNy Expression, und die Entstehung der Th1-Zellen.

IL-5 Unterstützt die Differenzierung von eosinophylen Granulozyten im Knochenmark, und die Produktion von IgA-Typ Antikörpern.

IL-6 Unterstützt B-Zellen und ihre Antikörperproduktion, induziert Entzündung, Fieber, und praktisch alle Symptomen der Akut-Phase-Reaktion

IL-10 Hemmt MHCI und II Expression, IL-12 Produktion, Th1-Typ Diferenzierung von Th-Zellen. Wirkt stark anti-inflammatorisch und immunsuppressiv

IL-13 Wirkt ähnlich wie IL-4, nur etwas begrenzter



CD4+ Th2 Zellen – Hauptfunktion

Die Hauptfunktion der Th2 Effektor-Zellen ist die Unterstützung der Aktivierung, Reifung, Klassenwechsel, und Ausübung der Effektorfunktionen von

B-Zellen

gegen Antigene, welche humorale Immunantworten benötigen, also gegen manche Parasiten und Allergene, oder extrazellulären Bakterien.

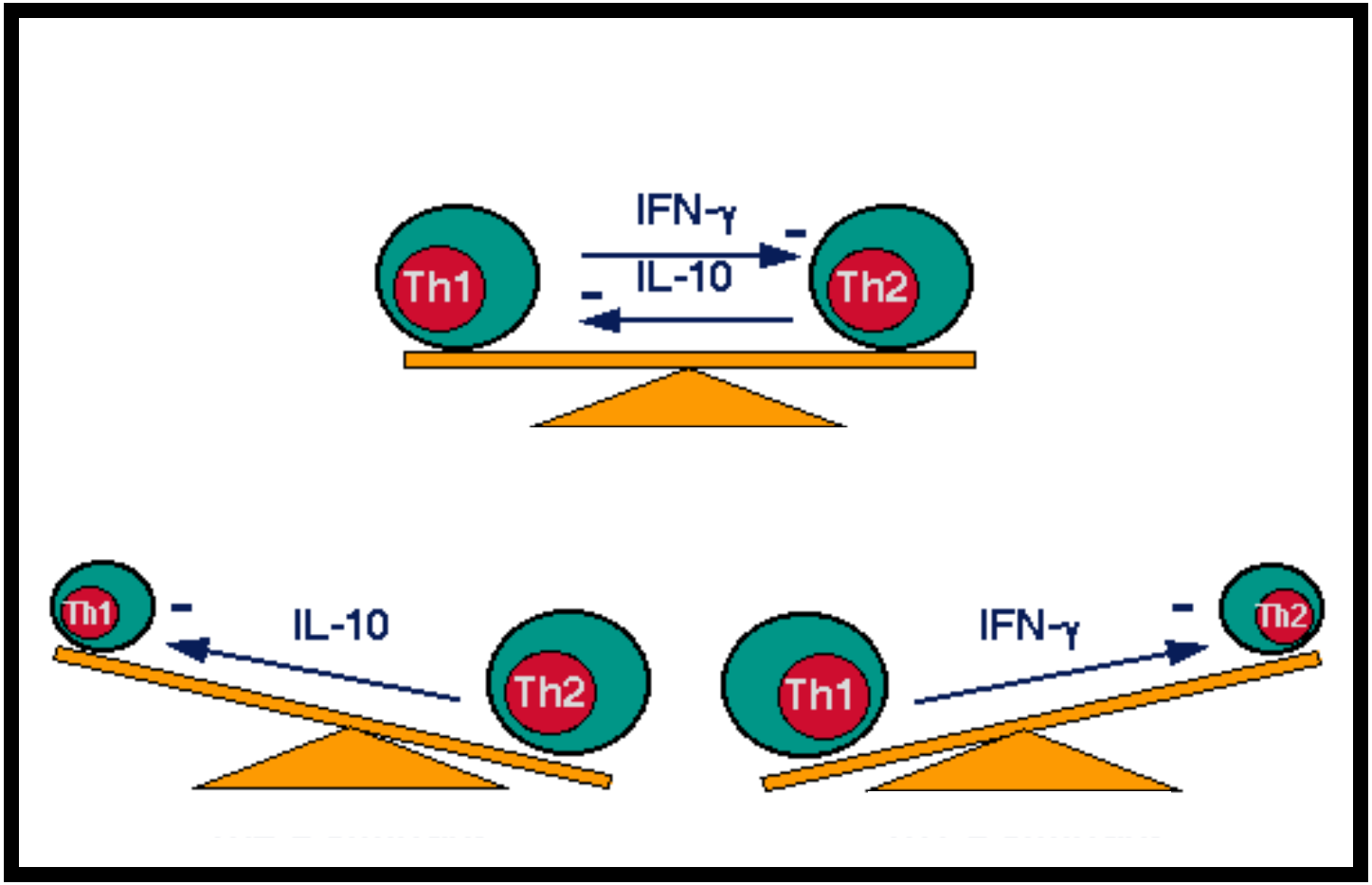
Sie unterstützen auch die Reifung und Aktivität von

eosinophilen Granulozyten

basophilen Granulozyten, und

Mastzellen

CD4+ Th1 und Th2 Zellen hemmen die Entstehung der anderen gegenseitig: der Th1-Th2 Gleichgewicht



Dies erfolgt vor allem durch IFNγ und IL-10.

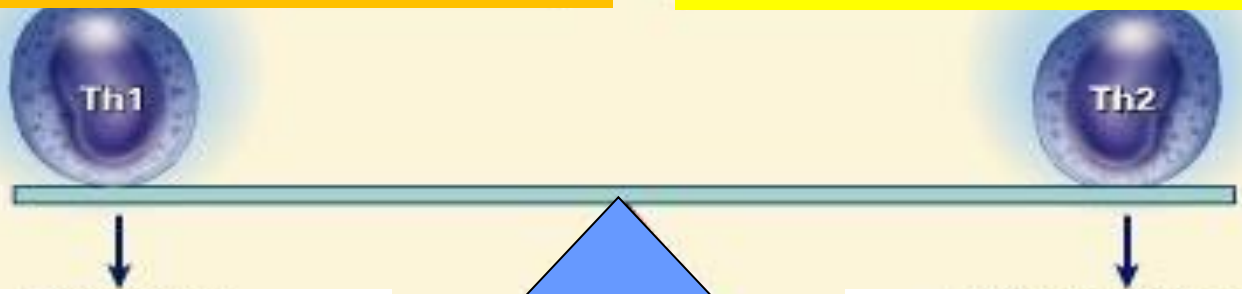
Der Th1-Th2 Gleichgewicht wird auch von externen Faktoren stark beeinflusst

Faktoren die ein Th1 Phänotyp unterstützen

- Landleben
- Ältere Geschwister
- Kindergarten früh
- Tuberkulose, Hepatitis A Infektion
- schlechte soziale Umstände

Faktoren die ein Th2 Phänotyp unterstützen

- Stadtleben
- Antibiotikumbehandlung im frühen Kinderalter
- gute soziale Umstände
- übergertiebene Hygiene
- Exposition auf Exkremente von Kakerlaken, Zecken

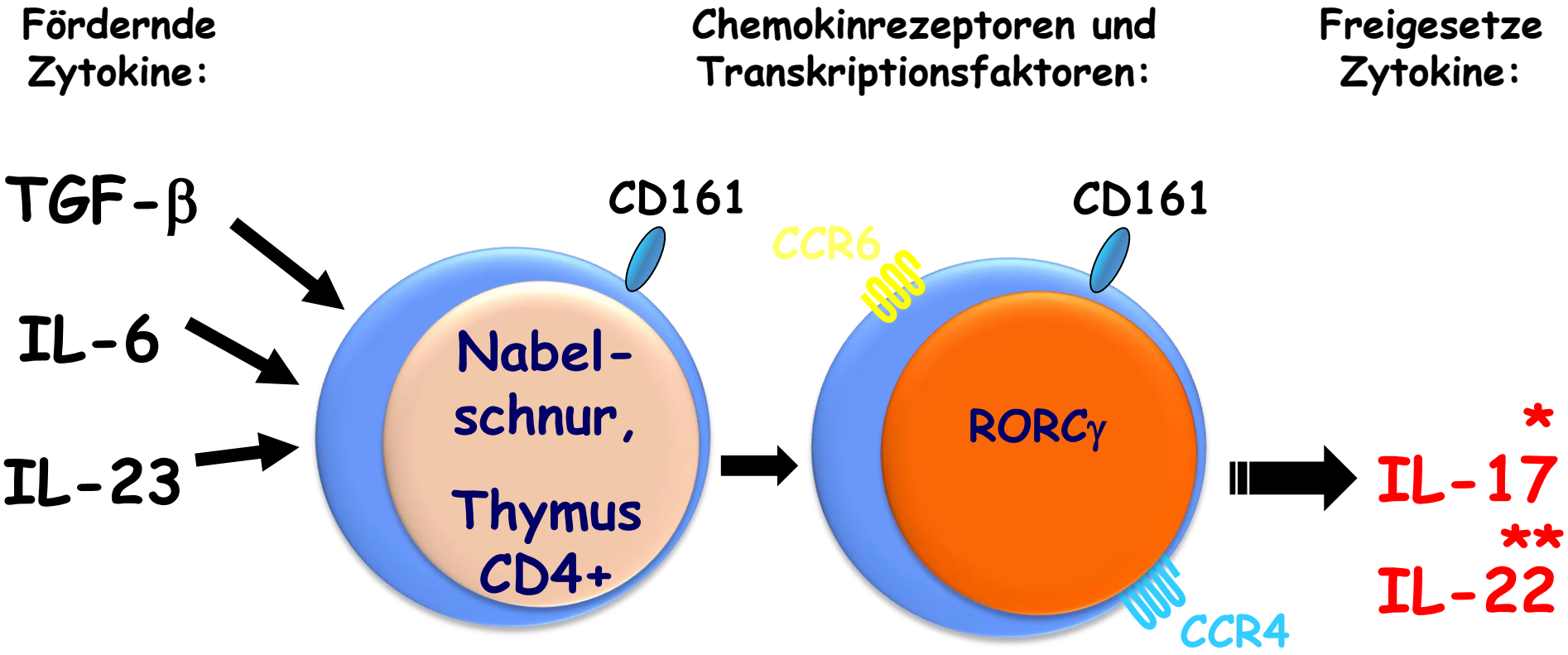


Starke Immunantworten gegen Viren, Tumoren

Cytokin Gleichgewicht

Starke Immunantworten gegen Parasiten und Allergene

Th17 Zellen



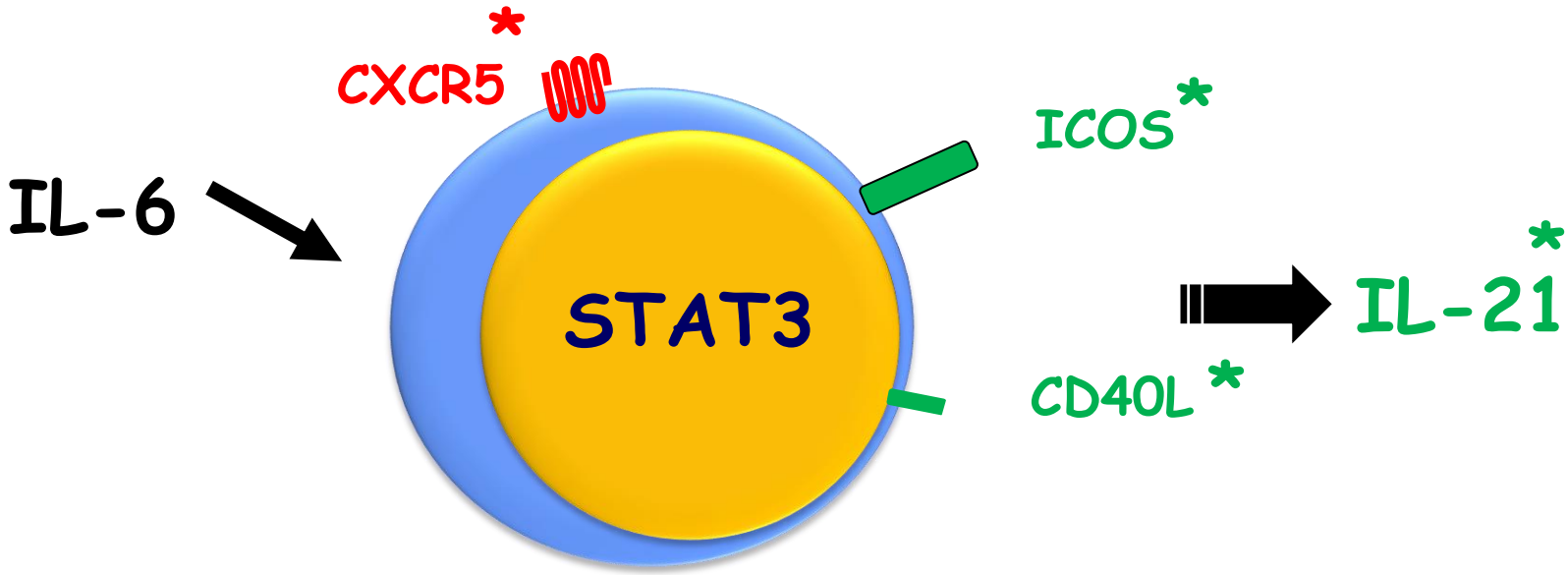
Unterstützen Immunantworten gegen extrazellulären Bakterien. Haben extrem starke proinflammatorische, und aktivierende Wirkung auf neutrophylen Granulozyten.* Sie reparieren auch Barrieren durch erhöhte Zellumsatz des Epithels. **

Tfh Zellen
(Follikuläre T-Helfer-Zelle)

Fördernde Zytokine:

Chemokinrezeptoren und Transkriptionsfaktoren:

Freigesetze Zytokine:



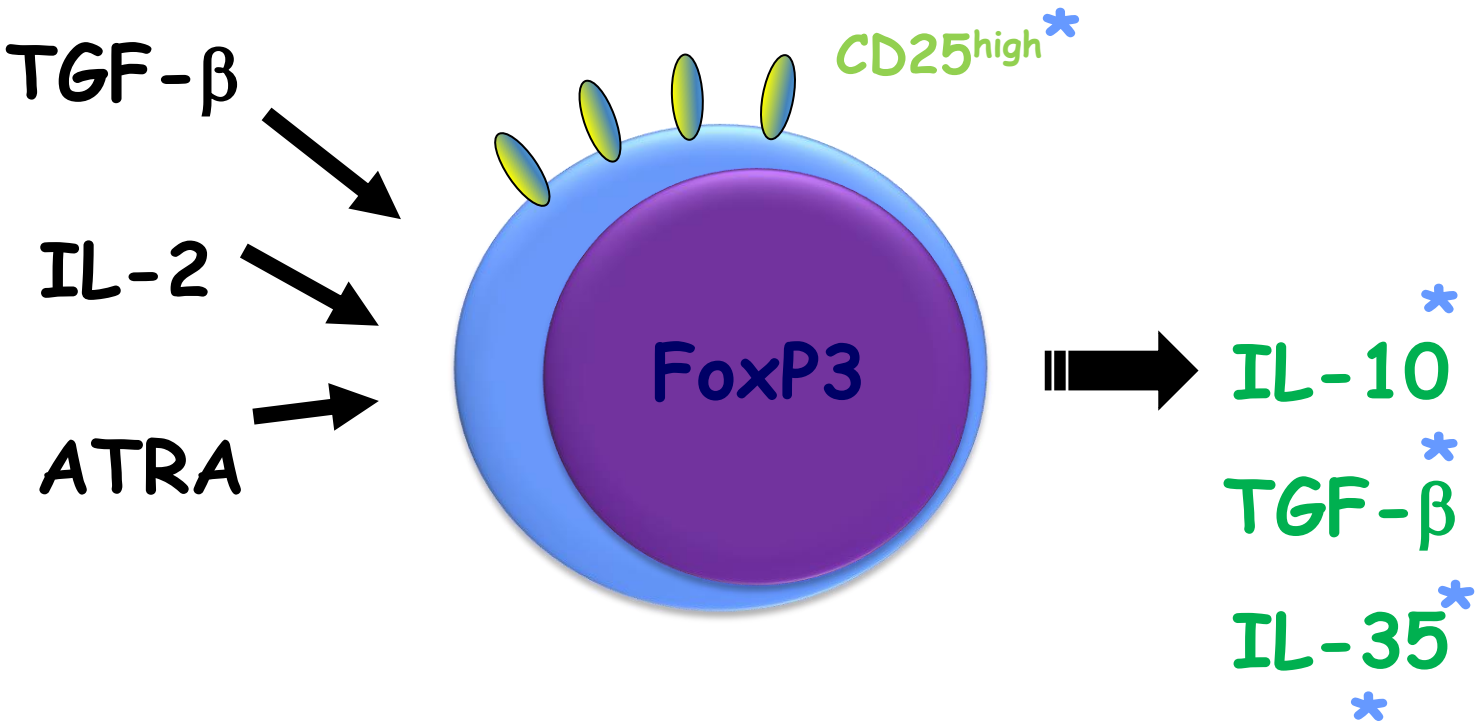
Wandern in die Follikeln der sekundären Lymphorganen * und unterstützen kostimulatorisch die Aktivierung und Klassenwechsel von B-Lymphozyten *

Treg Zellen
(regulatorische T-Zelle)

Fördernde Zytokine:

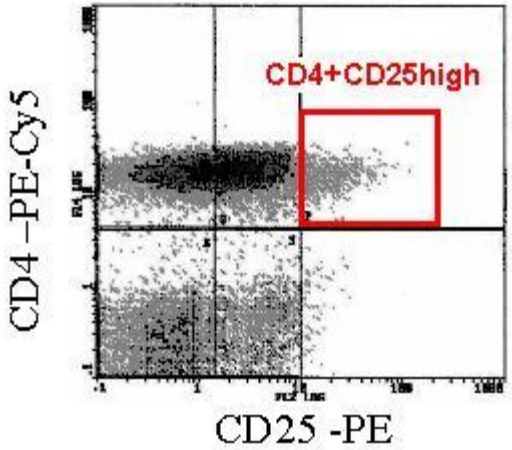
Cytokinrezeptoren und Transkriptionsfaktoren:

Freigesetze Zytokine:

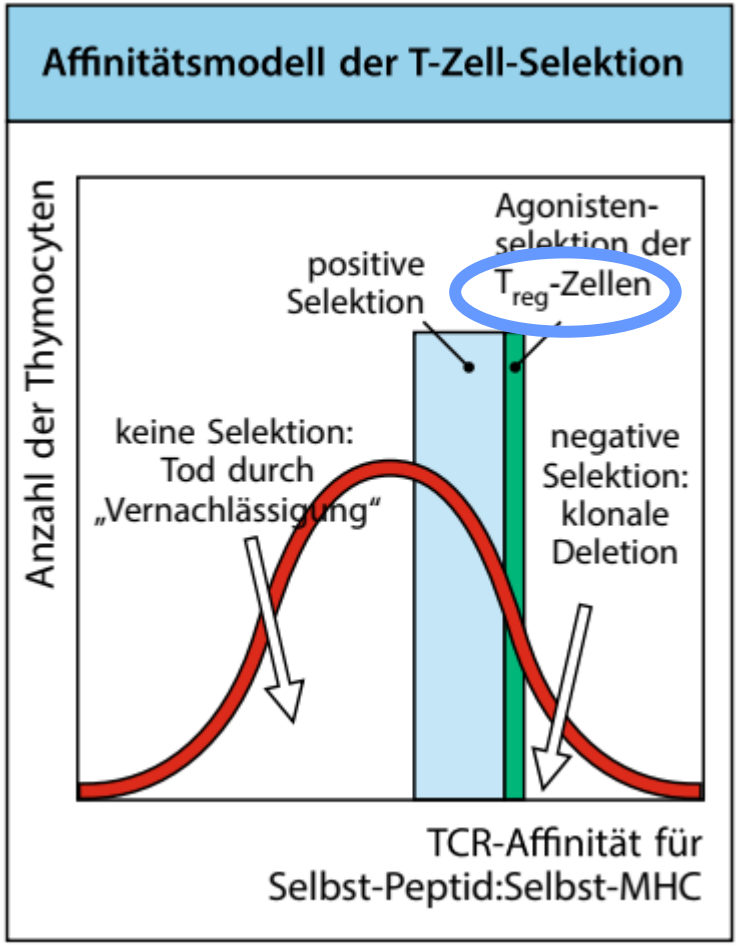


Regulieren Immunantworten durch Immunsuppression*

Regulatorische T-Zellen haben die Aufgabe, autoreaktive, abgelaufene, kritische bzw. gefährliche Immunantworten zu hemmen bzw. stoppen



Treg T-Zellen repräsentieren eine Gruppe der CD4+ T-Zellen (ca. 10%), mit starker und andauernder IL-2Rα (CD25) Expression. Sie kommen in zwei Arten vor.



Natürliche Tregs (nTreg)

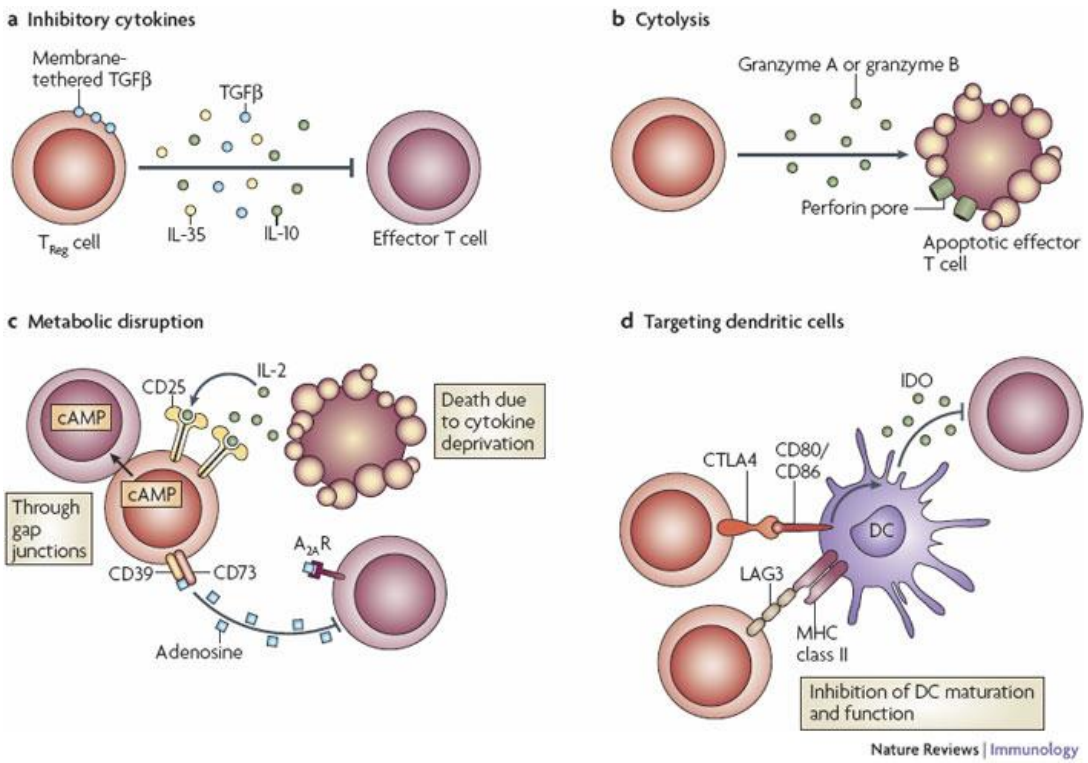
Sind solche schwach autoreaktive T-Zellen, die während der Selektion im Thymus ziemlich starke Signale erhielten, aber durch die negative Selektion <u>eben noch nicht</u> eliminert wurden (siehe rechts).

Induzierte Tregs (iTreg)

Entstehen durch suboptimale/tolerogene Aktivierung von T Zellen (z.B. durch die Aktivierung in der Präsenz von TGFβ)

Effektormechanismen der regulatorischen T-Zellen

Treg Zellen in der Lage, selbst vollständig aktivierte Effektor T-Zellen auszuschalten, und eine Immunantwort sogar völlig zu stoppen.



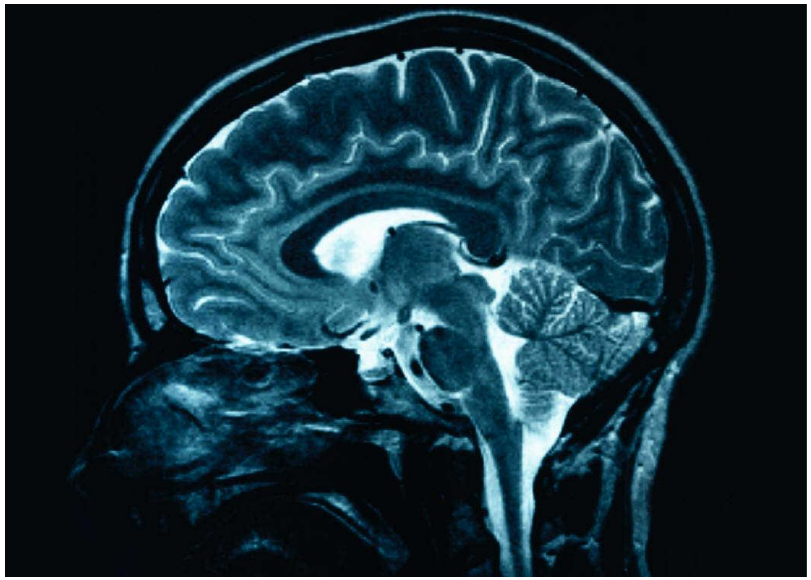
Treg-vermittelte immunsuppressive Mechanismen:

1. Sekretion von immunsuppressiven Cytokinen (IL-10, TGF-β, IL-35)
2. Cytolytische Zerstörung von T-Effektorzellen
3. Verbrauch von T-Zell Wachstumsfaktoren (IL-2)
4. Hemmung der Reifung von dendritischen Zellen

Sie sorgen für die Stabilität des Immunsystems, und bremsen die übergetriebenen oder selbst-gefährlichen Immunantworten ab: sie wirken gegen Hypersensitivität, Autoimmunität, Abstossung des Foetus durch die Mutter usw.

Kapitel 4: Die rätselhaften αβ T-Gedächtniszellen

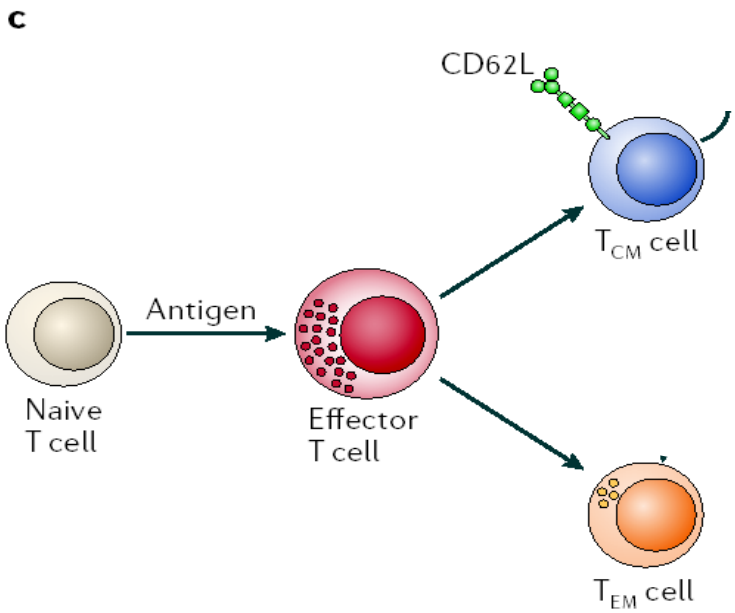
T-Gedächtniszellen sichern Immunität gegen Antigene über Jahren, Jahrzehnte oder im extremen Fall ein ganzes Leben lang



T Gedächtniszellen entstehen in allen T-Zell-Antworten

Im Falle von T-Zellen beruht der Aufbau des Gedächtnis auf die Differenzierung von CD45RO+ T Zellen (konventionelle Marker von T Gedächtniszellen) aus CD45RA+ naiven T-Zellen

	Tn	Teff	Tcm	Tem
CD45RA	+++	+/-	-	-
CD45RO	-	-	++	++



Eigenschaften von T-Gedächtniszellen:

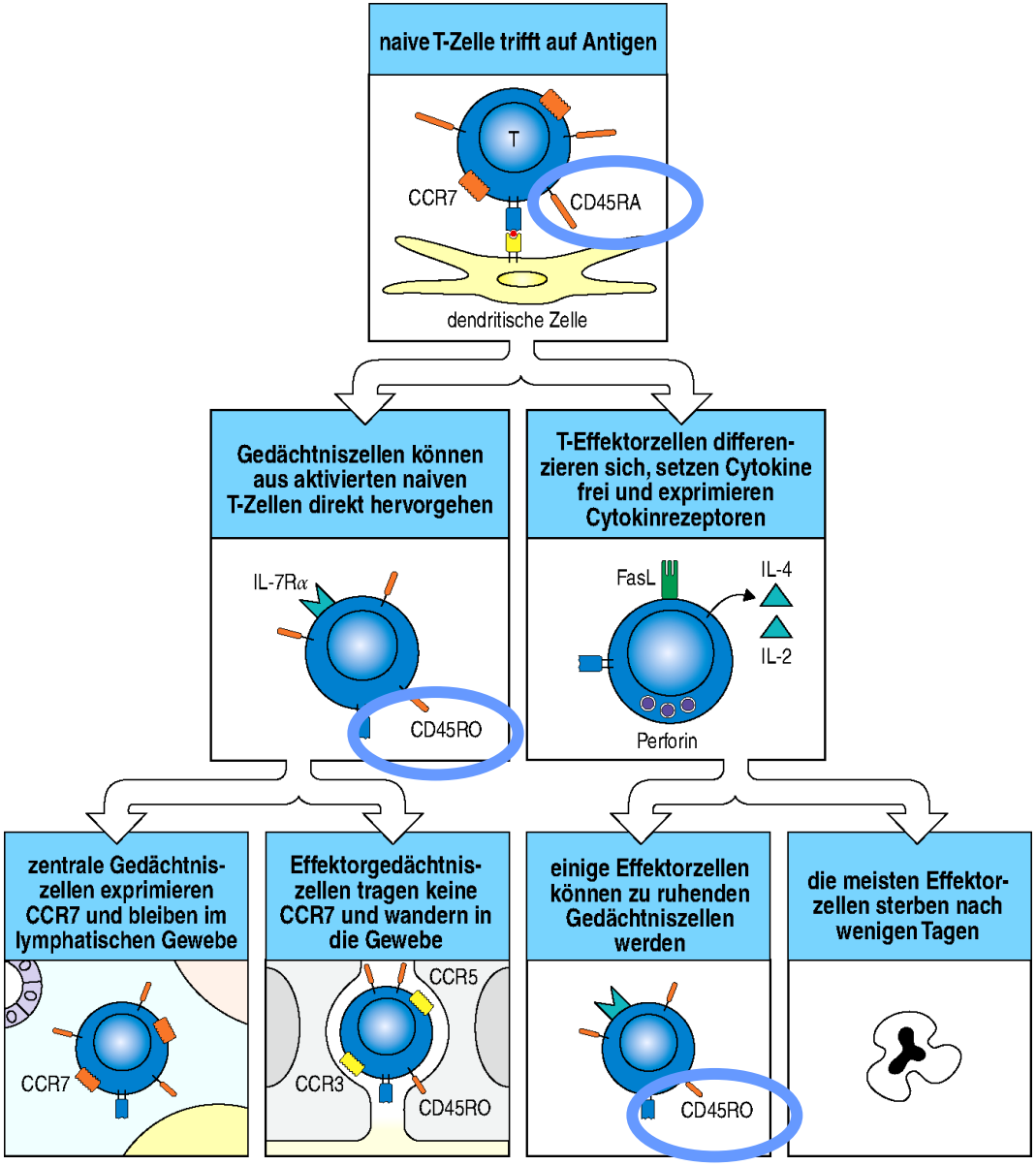
Gedächtniszellen sind generell langlebig, benötigen weniger Costimulation für ihre Aktivierung, und können auch schneller aktiviert werden, als naive T-Zellen.

Arten von T-Gedächtniszellen:

Tcm (T central memory, zentrale Gedächtniszellen)

Tem (T effector memory, effektorische Gedächtniszellen)

T Gedächtniszellen können sowohl aus naiven, als auch aus Effektor-T-Zellen entstehen



T Gedächtniszellen können sowohl aus naiven, als auch aus Effektor-T-Zellen entstehen

nature medicine

View all Nature Research journals | Search | Login

Explore our content | Journal information

nature > nature medicine > articles > article

Published: 18 September 2011

A human memory T cell subset with stem cell–like properties

Luca Gattinoni, Enrico Lugli, Yun Ji, Zoltan Pos, Chrystal M Paulos, Máire F Quigley, Jorge R Almeida, Emma Gostick, Zhiya Yu, Carmine Carpenito, Ena Wang, Daniel C Douek, David A Price, Carl H June, Francesco M Marincola, Mario Roederer & Nicholas P Restifo

Nature Medicine **17**, 1290–1297(2011) | Cite this article

6005 Accesses | **848** Citations | **47** Altmetric | Metrics

You have full access to this article via **Semmelweis University**

Download PDF

Abstract

Immunological memory is thought to depend on a stem cell–like, self-

Associated Content

Nature Medicine | News & Views

Memory in disguise

Federica Sallusto & Antonio Lanzavecchia

Nature Protocols | Protocol

Identification, isolation and *in vitro* expansion of human and nonhuman primate T stem cell memory cells

Heterogenität der T Gedächtniszellen

T_{CM} Zellen – Langfristiges Gedächtnis

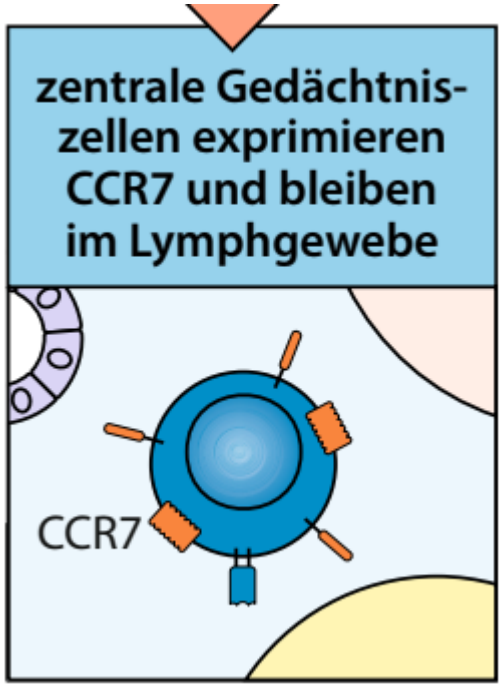
Bilden den Kern des T-Gedächtnis.

Sie sind CCR7+ und CD62L+: deswegen vor allem in den sek. lymphatischen Organen zu finden.

Sezernieren IL-2 → Teilung und Selbsterneuerung. Extrem langlebige Gedächtniszellen.

Exprimieren CD40L – Costimulation von B und dendritischen Zellen.

Nach Aktivierung ein Teil ihrer Tochterzellen verliert CCR7 und wandert sich in T_{EM} oder direkt T_{EFF} um.



Heterogenität der T Gedächtniszellen

T_{EM} Zellen – Schnell reagierendes Gedächtnis

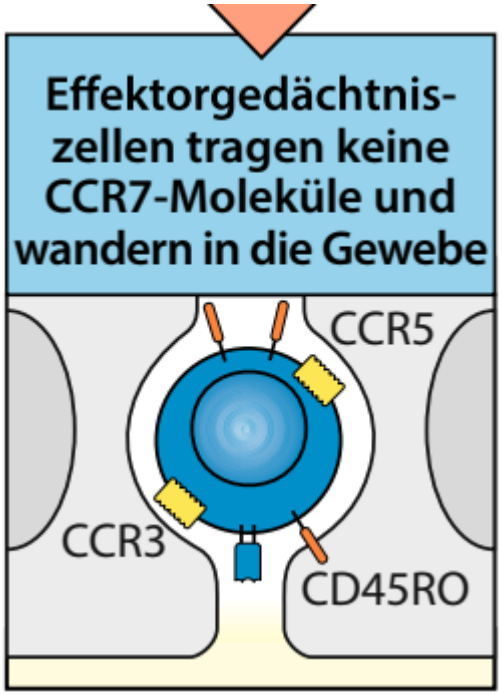
Bilden den sofort reagierenden Teil des T-Gedächtnis.

Sie sind CCR7- und CD62L-: vor Allem in den Barrieren bzw. ausserhalb der SLOs zu finden: Lunge, Leber, Darmtrakt, usw.

Andere Chemokinrezeptoren, z.B. CCR5 und CCR3 ermöglichen das Erkennen von Entzündungen in Geweben

Kaum IL-2 Sekretion → Selbsterneuerung nur sehr ineffizient. Relativ kurzlebige Gedächtniszellen.

Nach Aktivierung differenzieren sich meist zu T_{EFF} Zellen binnen Stunden, und sezernieren IFN-γ, IL-4, IL-5 (CD4+), produzieren Perforin, Granzym (CD8+) usw.

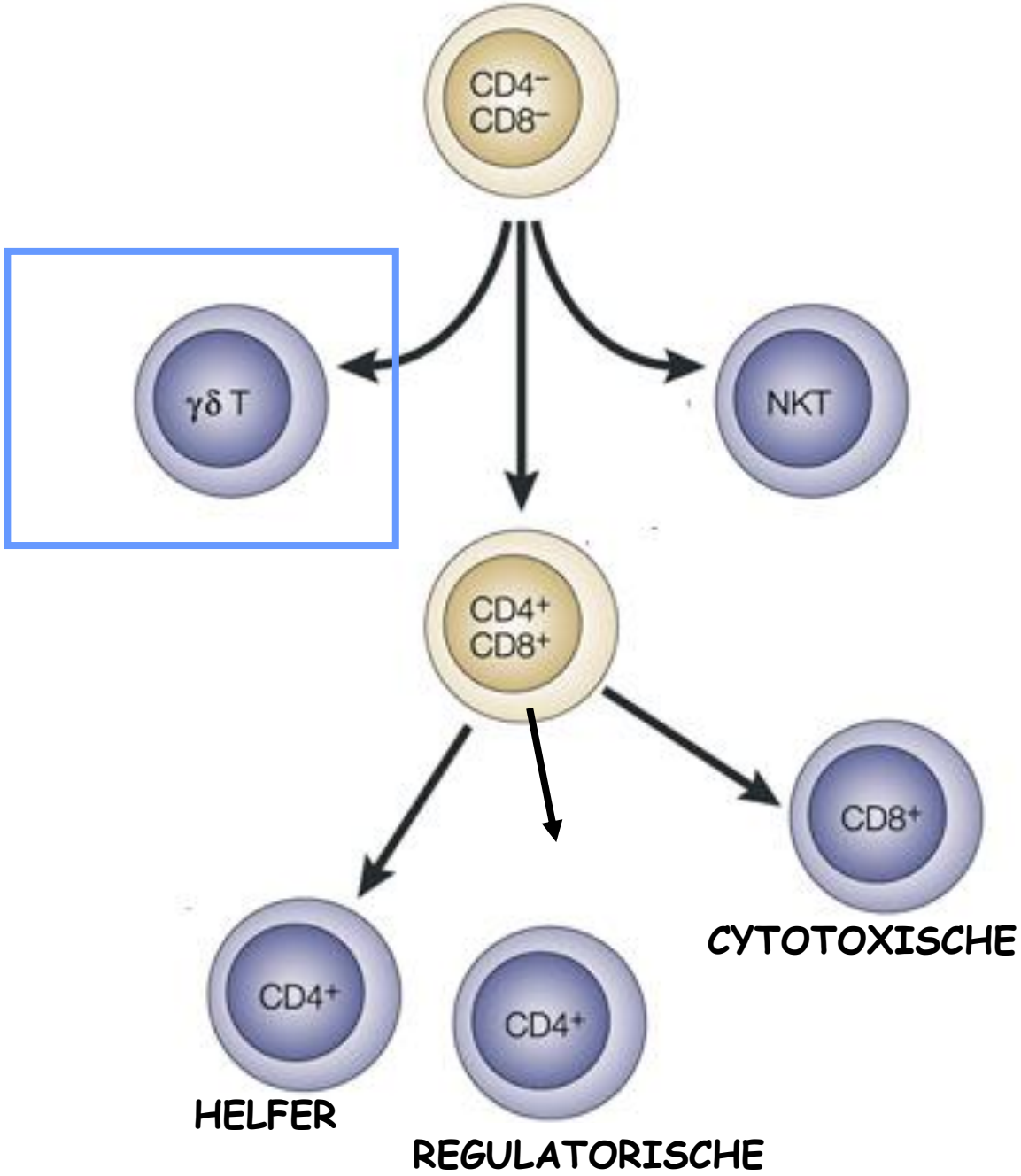


Kapitel 5: T-Zellen des angeborenen Immunsystems (innate-like T Zellen)

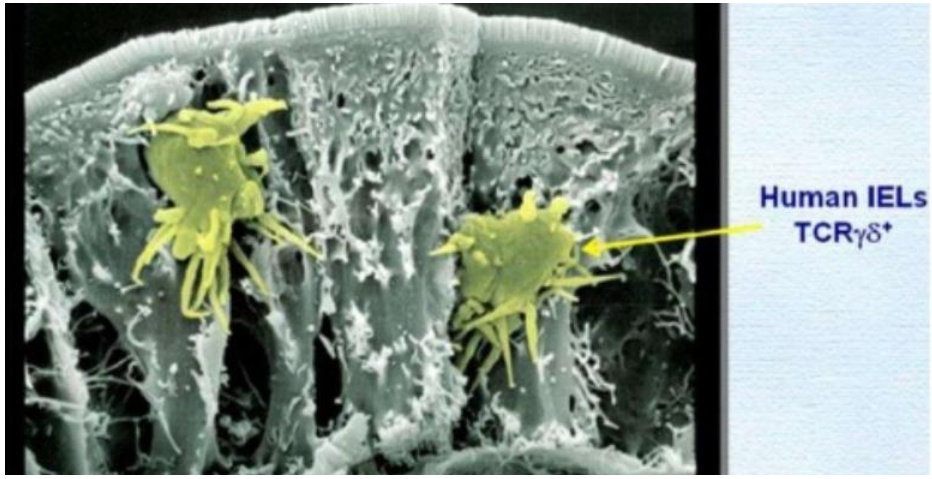
T-Zellen mit Thymus-unabhängige Reifung, MHC-unabhängige Antigenerkennung, und andere exotische Besonderheiten

Wiederholung

αβ T Zellen B2 B Zellen	γδ T Zellen NKT Zellen B1 B Zellen	ILC1 ILC2 ILC3 NK Zellen	Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, … und der Rest
Als natürliches IS bezeichnet			
Spezifische Rezeptoren	Spezifische bzw. weniger spezifische Rezeptoren	Keine spezifische Rezeptoren	Keine spezifische Rezeptoren
Sehr vielfältige Rezeptor-repertoir (10^{12}/ 10^{14} verschiedene Rezeptoren)	Eingeschränkte Vielfalt der Rezeptor-repertoir	Aber funktionell ähnlich wie αβ T Zellen	Funktionell sehr unter-schiedlich von allen anderen Zelltypen
Adaptive Lymphozyten	Innate-like Lymphozyten	Innate Lymphozyten	Keine Lymphozyten


CD4⁻
CD8⁻
γδ T
NKT
CD4⁺
CD8⁺
CD8⁺
CYTOTOXISCHE
CD4⁺
HELFER
CD4⁺
REGULATORISCHE

γδ T-Zellen



Sie wandern typischerweise in die Epithelschichte von Barrier-Organen ein (z.B. in den Urogenitaltrakt, in die Haut, usw); intraepitheliale T Zellen.

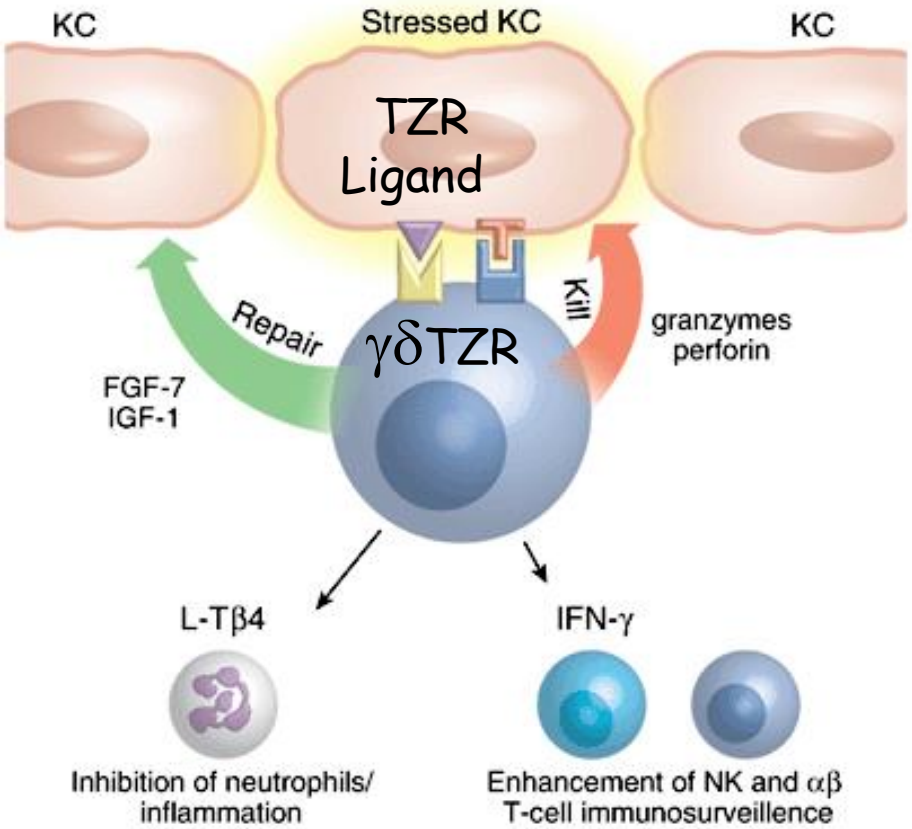
Intraepitheliale γδ T-Zellen bilden die erste Linie der lokalen Abwehr

Benutzen oft invariante TZRs: nur bestimmte VDJ Segmente werden verwendet, keine junktionale Diversität, usw. während der Genumlagerung

Ein grosser Teil von ihnen entsteht fetal, Thymus-unabhängig, und kann sich sogar unabhängig vom Knochenmark erneuern (!)

γδ T-Zellen

Sie erkennen die Antigene <u>NICHT</u> im Form von Peptiden, die von MHC Molekülen präsentiert werden.



z.B. gestresster Keratinozyt: MIC-A, MIC-B, ULPB

γδTZR erkennt sie

↓

γδ T Zelle wird aktiviert

↙ ↘

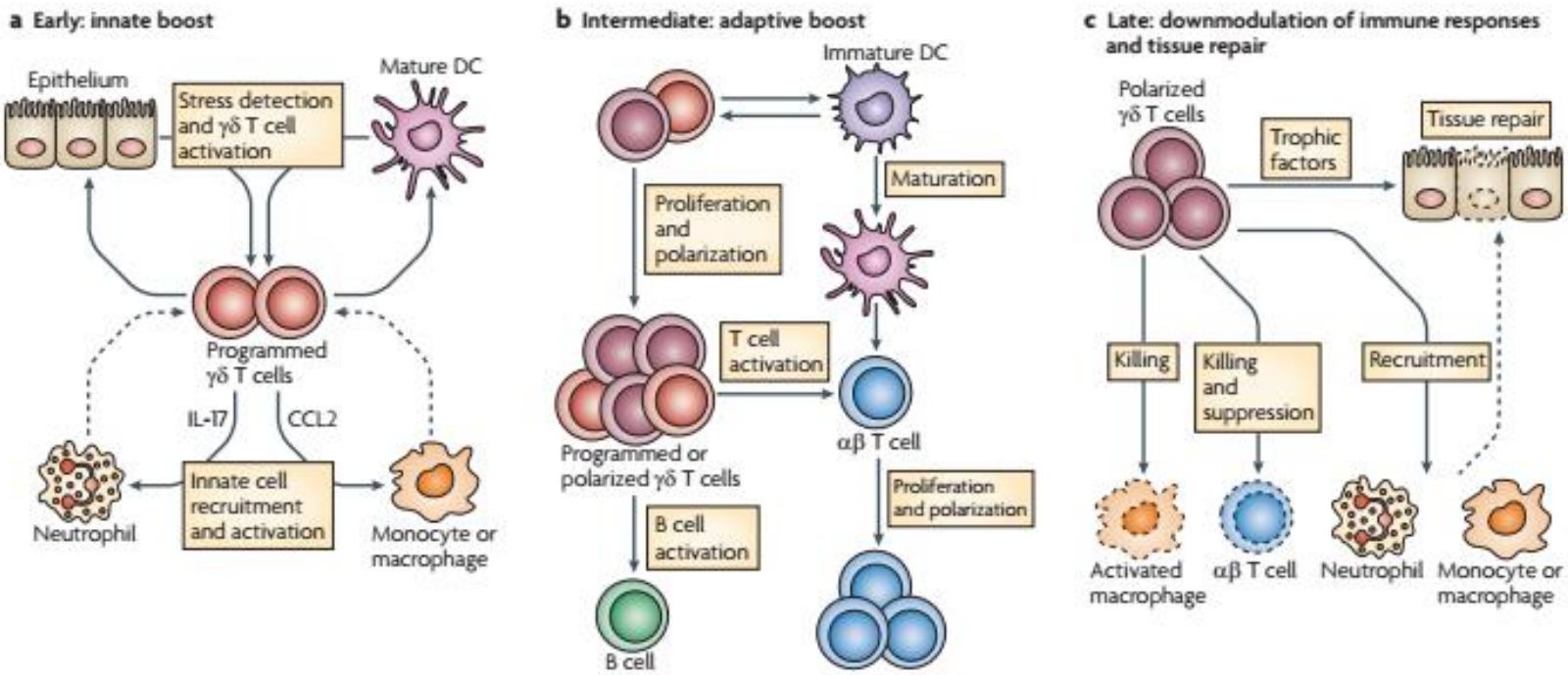
Eliminiert den Keratinozyt: wirkt zytotoxisch durch Perforin und Granzyme

Beeinflusst die benachbarten Zellen: Entzündung, Repair von Gewebeschaden

γδ T-Zellen

Aufgaben:

a) **Schnelle Erkennung vom zellulären Stress, und manche bakterielle und endogene Phosphoantigene. Abtötung von infizierten Zellen und Auslösung von sofortigen lokalen Immunantworten des natürliche Immunsystems**

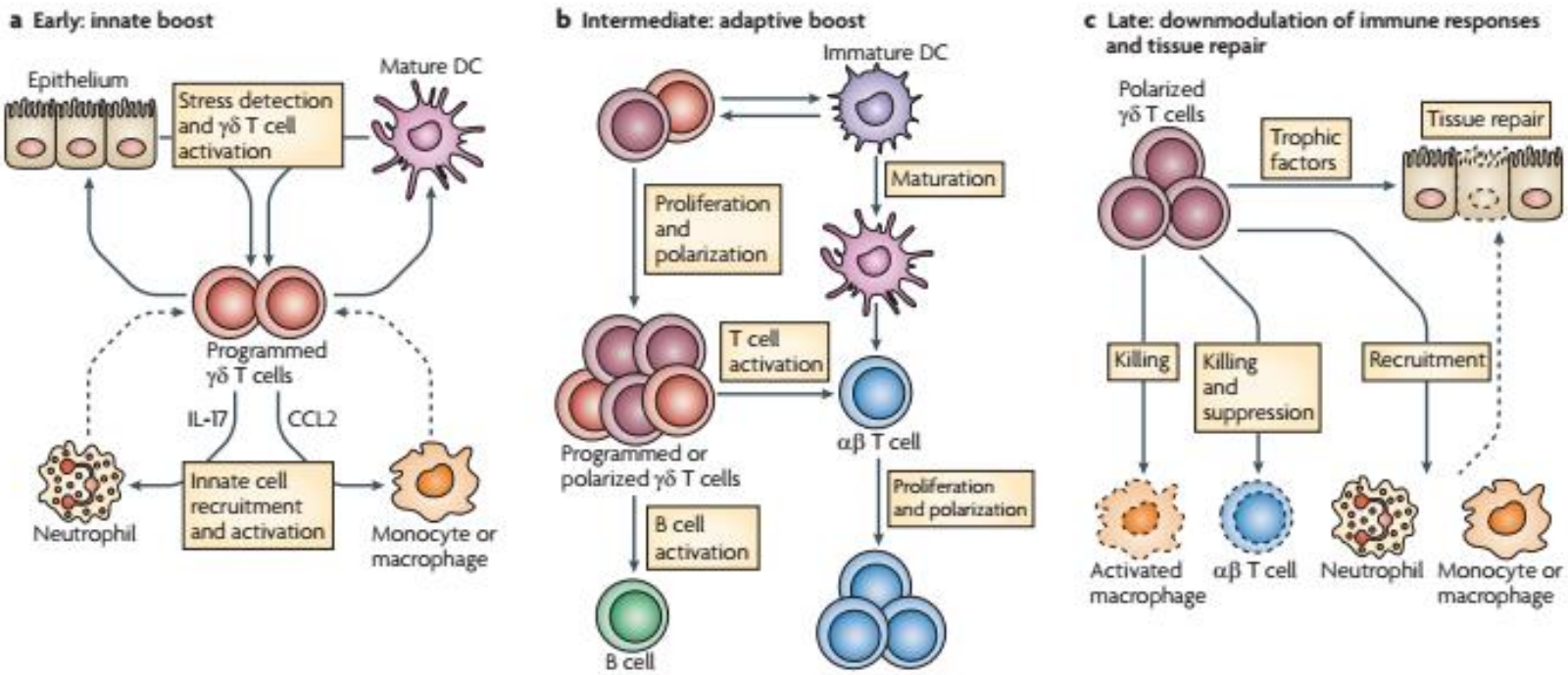


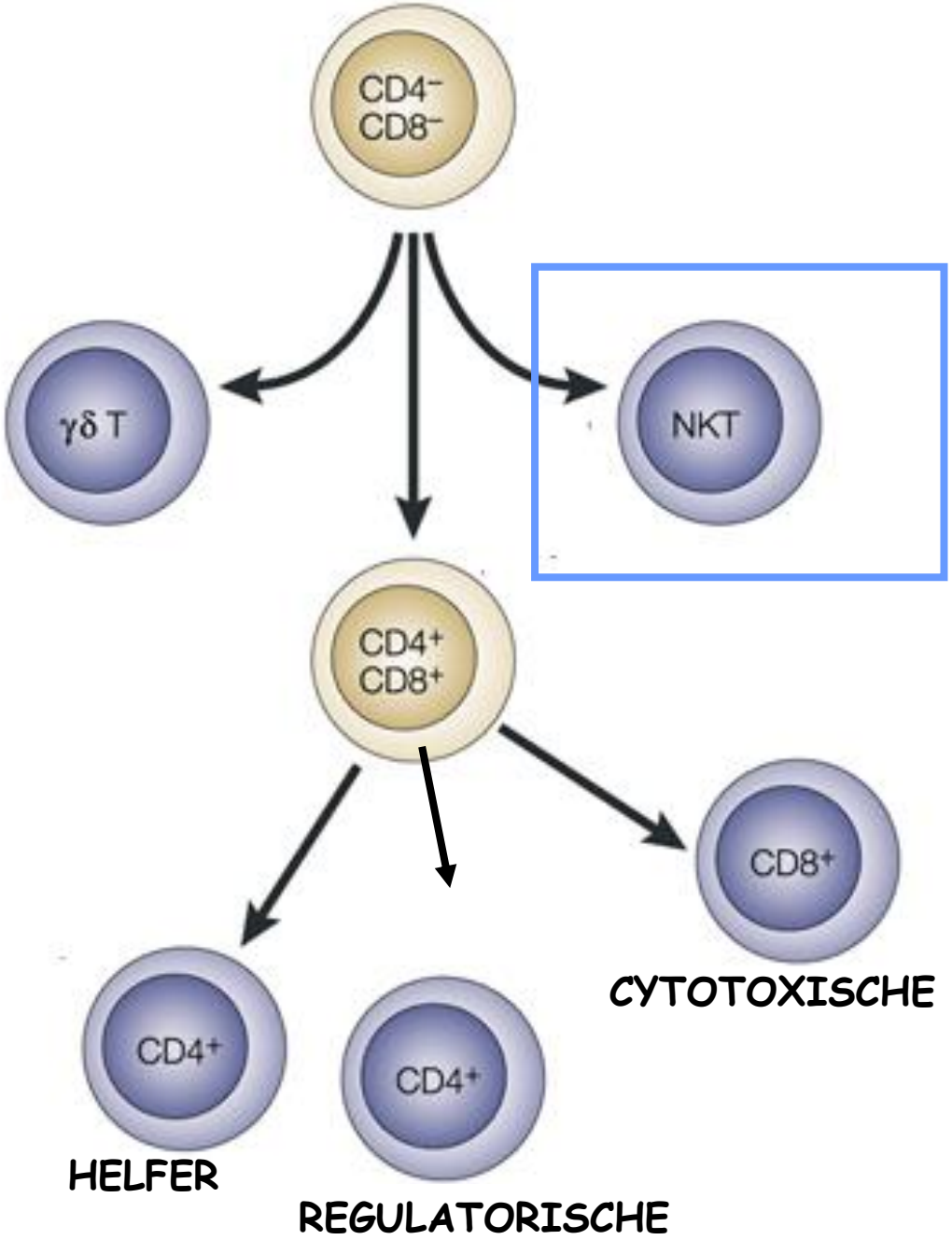
γδ T-Zellen

Aufgaben:

b) Etwas später: Unterstützung der APZ Reifung, T- und B-Zell Aktivierung

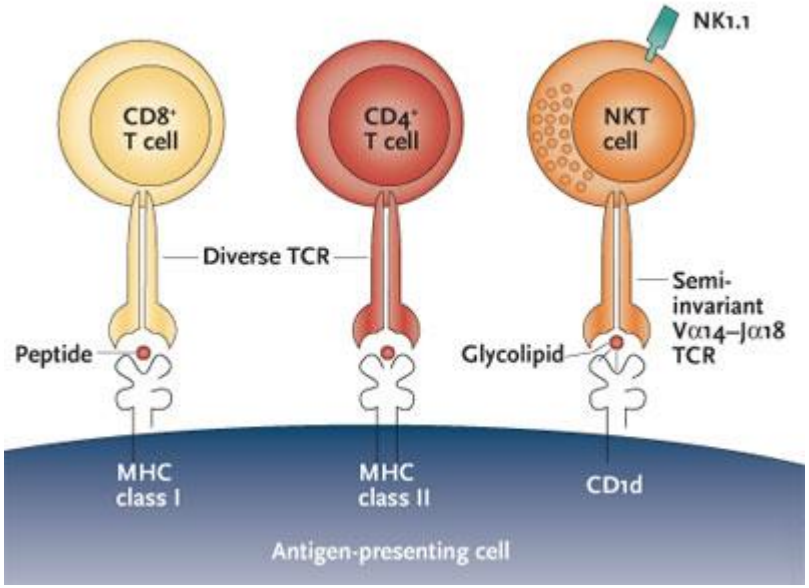
c) Am Ende der Immunantwort: Induktion des Gewebe-Repairs, Tötung und Suppression von nicht mehr benötigten aktivierten T Zellen und Makrophagen




CD4⁻
CD8⁻
γδ T
NKT
CD4⁺
CD8⁺
CD8⁺
CYTOTOXISCHE
CD4⁺
HELFER
CD4⁺
REGULATORISCHE

NKT Zellen

NKT-Zellen sind eigentlich αβT-Zellen, welche aber NK-Zelle-artigen Eigenschaften vorweisen, (CD3/CD161 positive, IL-15-abhängige Zellen) und eine Restriktion zu CD1d haben, also nicht MHCI- oder MHCII-präsentierte Antigene erkennen.



CD1d: MHC-I artiges Molekül, präsentiert Lipide und Glykolipide statt Peptid-Antigene

Zwei Gruppen:

iNKT:Invariante αβTCR (Vα24) mit eingeschränkter Diversität (bekannt)

NKT Zellen mit variablem αβTCR (kaum bekannt)

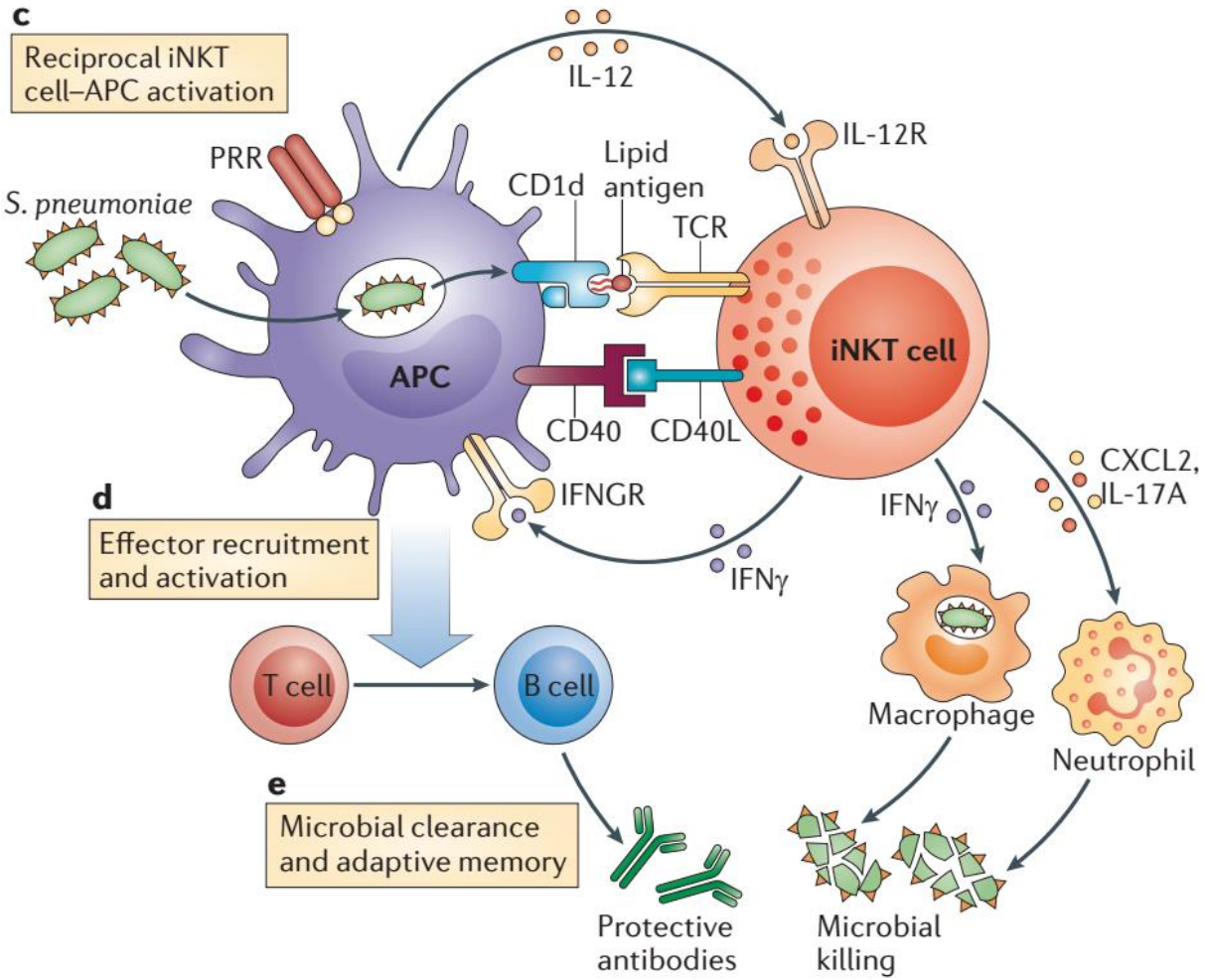
Sind in einem prä-stimulierten Zustand mit sehr hoher Reizbarkeit

NKT Zellen

Wegen ihrer hohen Reizbarkeit reagieren sie viel schneller als andere T Zellen, und sind sehr effektiv gegen virusinfizierte Zellen, Bakterien, Tumorzellen usw.

Sie können

- **infizierte körpereigene Zellen cytotoxisch abtöten**
- **Makrophagen und Neutrophile rekrutieren um Mikroben zu zerstören,**
- **und die Reifung von DCs in der angegriffenen Gewebe auch beschleunigen.**



Wie fanden Sie diese Vorlesung?